



**Università Politecnica delle Marche**  
**Facoltà di Ingegneria**

**Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica**  
**Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione**

**Organizzazione di un database di dati cardiocografici**

**Organization of a cardiocographic data database**

*Relatore:*

**Prof.ssa Laura Burattini**

*Tesi di laurea di:*

**Alberto Silvestrini**

*Correlatore:*

**Dott.ssa Agnese Sbrollini**

A.A. 2022/2023

## **Abstract**

Dopo aver introdotto il tema di fecondazione ed embriogenesi, si procede ad esaminare i cambiamenti che coinvolgono l'organismo materno sotto due prospettive, una fisiologica ed una anatomica, andando ad analizzare anche le trasformazioni che si verificano durante questo periodo.

Successivamente vengono presi in considerazione una serie di fattori, definiti di rischio, distinguendo quelli preesistenti da quelli che possono insorgere durante la gravidanza. In questo modo è possibile anche soffermarsi sul modo in cui questi vadano ad influenzare la salute sia della madre che del feto.

Con questa analisi si riescono ad esaminare le complicazioni che interessano la madre ed il feto separatamente, così come quelle che li coinvolgono contemporaneamente.

L'esame cardiocografico (CTG) rappresenta un metodo di analisi che consente di esaminare due tracciati simultaneamente. Nel primo registriamo il battito cardiaco fetale (BCF), attraverso il quale identifichiamo parametri cruciali come linea di base e variabilità. Questi elementi sono fondamentali per rilevare eventuali condizioni come tachicardia e bradicardia, oltre a fenomeni come accelerazione e decelerazione della frequenza cardiaca fetale.

Il secondo tracciato, invece, documenta le contrazioni uterine (CU). Questo approccio permette di ottenere una visione completa e dettagliata della salute fetale e dell'attività uterina, contribuendo così a una valutazione accurata del benessere durante il periodo gestazionale.

Il database è stato costruito utilizzando i dati provenienti dal "CTU-CHB intra-partum CTG database" disponibile su Physionet, il file è composto da 552 registrazioni cardiocografiche che includono i tracciati del BCF e delle CU ed è organizzato in quattro macrocategorie: indicatori di esito, descrittori feto/neonato, fattori di rischio materni e descrittori del parto.

Le annotazioni associate ai file forniscono informazioni su eventi specifici come tachicardia, bradicardia, accelerazioni e decelerazioni del BCF, nonché le

contrazioni uterine. La variabile "Perdita di dati" indica la qualità del segnale BCF, mentre "Annotazioni" contiene dettagli sugli eventi registrati.

## **INDICE**

<b>Introduzione</b>	<b>V</b>
<b>Capitolo 1    Gravidanza</b>	<b>1</b>
1.1. Fecondazione e monitoraggio della gestazione	1
1.2. Fisiologia della gravidanza	4
1.3. Fattori di rischio materni	8
<b>Capitolo 2    Embrione e feto</b>	<b>12</b>
2.1. Sviluppo embrionale e fetale	13
2.2. Fattori di rischio per il feto	28
<b>Capitolo 3    Cardiotocografia</b>	<b>33</b>
3.1. Funzionamento del macchinario ed impiego per analisi antepartum ed intrapartum	33
3.2. Interpretazione del tracciato cardiotocografico	35
3.3. Limiti della cardiotocografia	41
<b>Capitolo 4    Database</b>	<b>43</b>
4.1. Progettazione del database	44
<b>Conclusione</b>	<b>VI</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>VIII</b>
<b>Ringraziamenti</b>	<b>XI</b>

## **Introduzione**

La gestazione rappresenta la condizione fisiologica della donna che inizia con il concepimento del feto e prosegue con il suo sviluppo fino al momento del parto. Durante questo periodo si manifestano numerose modificazioni anatomiche e fisiologiche nella madre, che è importante comprendere col fine di distinguerle da eventuali condizioni patologiche. Lo sviluppo prenatale è caratterizzato da una fase embrionale, in cui hanno luogo i progressi più evidenti, e da una fase fetale, durante il quale avviene il differenziamento e lo sviluppo di tessuti ed organi. Uno degli obiettivi primari della diagnosi prenatale è di individuare soggetti a rischio: l'identificazione precoce del neonato ad alto rischio è estremamente importante per ridurre l'incidenza di casi di morbidità e mortalità neonatale.

La cardiocotografia (CTG) rappresenta il metodo di valutazione delle condizioni fetali maggiormente usato durante la gravidanza, o in fase di travaglio. Questa tecnica consiste nella registrazione non invasiva e simultanea della frequenza cardiaca fetale e dell'attività uterina materna. Il monitoraggio in continuo mediante CTG dovrebbe essere adottato in tutte le condizioni in cui sussista un rischio di ipossia o di acidosi. È importante sottolineare tuttavia, che la CTG presenta un limite significativo legato all'elevato grado di soggettività nell'interpretazione, il che comporta una ridotta riproducibilità sia nell'analisi delle singole variabili cardiocografiche, sia nel tracciato nel suo complesso. Il sistema di classificazione adottato e l'esperienza dei clinici coinvolti possono svolgere un ruolo determinante nell'ottenere classificazioni coerenti.

L'analisi del tracciato CTG e la sua classificazione si basano sull'identificazione di alcune caratteristiche fondamentali, quali linea di base, variabilità, accelerazioni, decelerazioni e contrazioni uterine. Durante il travaglio fornisce una valutazione continua della risposta fetale alle contrazioni e agli interventi uterini. Il segnale cardiografico rileva il battito cardiaco fetale mentre il segnale tocografico le contrazioni uterine (CU). Come la maggior parte dei segnali, dopo l'acquisizione, il tracciato subisce una serie di processamenti ed elaborazioni per estrarre e valutare le caratteristiche rilevanti. È possibile digitalizzare il segnale al fine di superare le

limitazioni legate all'interpretazione visiva del tracciato ottenuto, poiché spesso la diagnosi è soggetta all'interpretazione dell'operatore.

Lo scopo di questa tesi è dimostrare il ruolo che la raccolta, la catalogazione e l'analisi di informazioni rivestono nella comprensione dei processi fisiologici e patologici connessi alla gravidanza, al parto ed al neonato. La creazione di database accurati e ben strutturati non solo agevola la ricerca e la valutazione delle procedure cliniche, ma costituisce anche uno strumento cruciale per individuare precocemente i fattori di rischio e pianificare interventi mirati. In questo contesto, la progettazione e la gestione di database come quello derivato dal "CTU-CHB intra-partum CTG database" consentono non solo di accedere ad un vasto repertorio di dati clinici, ma mettono anche in luce l'importanza di standardizzare e strutturare le informazioni per ottimizzare la ricerca e migliorare l'assistenza sanitaria materno-infantile.

## **Capitolo 1    Gravidanza**

### **1.1 – Fecondazione e monitoraggio della gestazione**

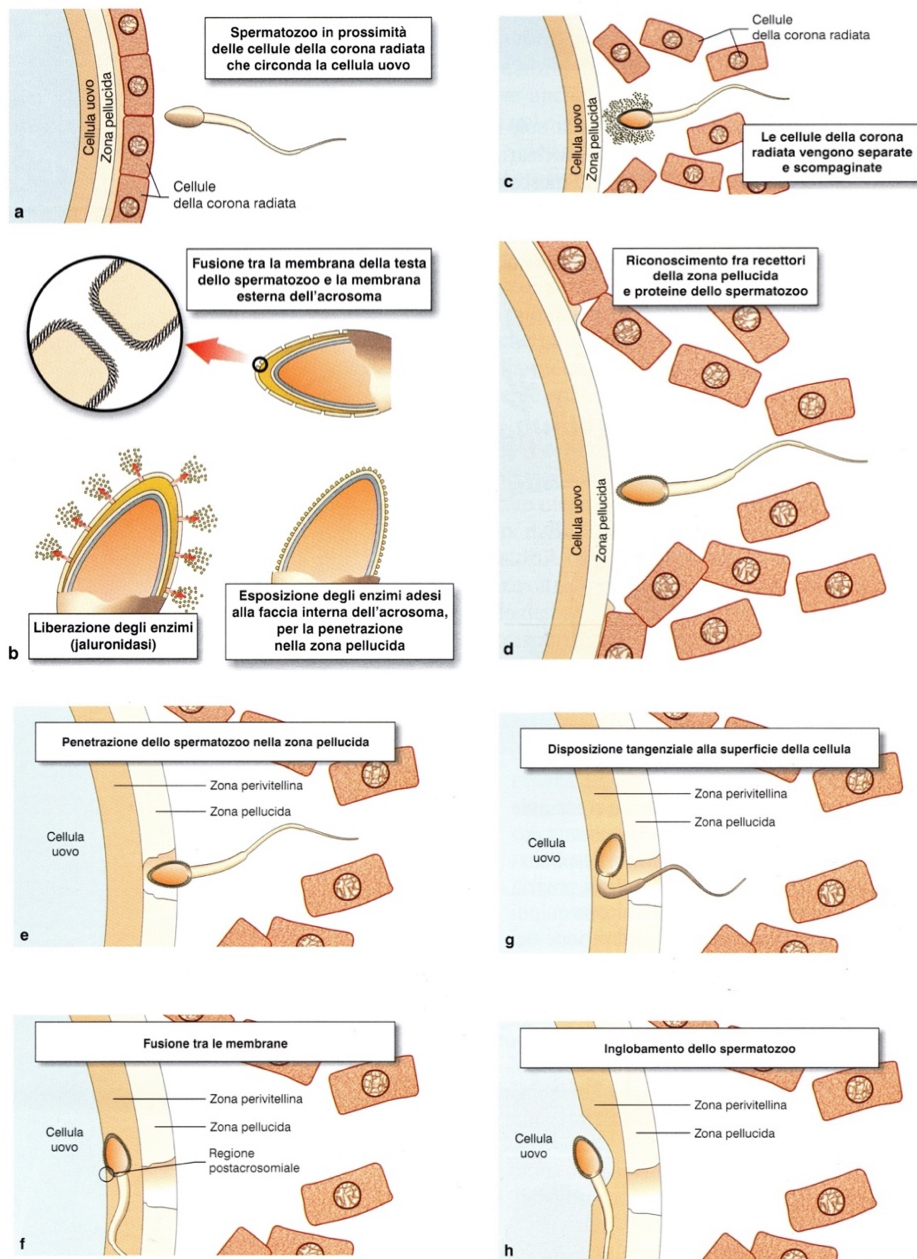
Il processo di fecondazione avviene solitamente nelle ampolle delle tube uterine, localizzazione in cui l'oocito, dopo essere stato espulso dall'ovaio, può essere raggiunto dagli spermatozoi.

Durante il tragitto che questi stessi spermatozoi, secreti in quantità che si aggirano intorno a 200.000.000-300.000.000 di unità, percorrono, avviene una selezione di proporzioni non indifferenti, tale da permettere soltanto ad uno spermatozoo ogni milione circa di raggiungere prima il collo e poi il fondo dell'utero.

Contemporaneamente si assiste anche ad un fenomeno che prende il nome di capacitazione, il quale consiste nel riarrangiamento della struttura molecolare della membrana plasmatica, necessario per superare la corona radiata, penetrare nella zona pellucida ed infine inserirsi nello spazio perivitellino, ultima barriera protettiva che riveste l'oocito <sup>[1]</sup>.

Una volta che è stato penetrato anche lo spazio perivitellino la membrana plasmatica dello spermatozoo si fonde con quella dell'oocito, andando a riversare tutto il contenuto al suo interno.

Con l'unione dei due gameti si innesca anche la reazione corticale, che comporta la secrezione all'interno dello spazio perivitellino degli enzimi presenti nei granuli corticali dell'oocito, il cui scopo è quello di impedire ad altri spermatozoi di penetrare nella zona pellucida, ma anche di fondersi con la membrana dell'oocita, tutto col fine di ridurre la possibilità di una fecondazione multipla (Figura 1).



**Figura 1.** Fenomenologia della fecondazione. Lo spermatozoo si fa strada tra le cellule della granulosa e si dirige verso la zona pellucida dell'ocito, alla quale aderisce con la testa (**a**). L'adesione provoca la reazione acrosomiale. Gli enzimi esocitati dall'acrosoma degradano la zona pellucida, creando così un varco nella stessa (**b-d**). Lo spermatozoo si adagia tangenzialmente con la testa alla membrana pellucida, quindi viene in contatto con la membrana plasmatica dell'ocito tramite la porzione laterale postacrosomiale. Le due membrane si fondono e il nucleo e il flagello dello spermatozoo entrano nel citoplasma dell'ocito (**e-h**) <sup>[1]</sup>.



A questo punto l'oocito, che ancora si trova bloccato nella metafase della seconda divisione meiotica, dopo l'unione con lo spermatozoo, produce il secondo globulo polare.

I cromosomi dell'oocito e dello spermatozoo si organizzano a formare due pronuclei andando a costituire l'ootide, successivamente entrambi eseguiranno distintamente l'interfase, con la duplicazione del DNA, e la profase della divisione mitotica. Soltanto durante la metafase, dopo la frattura degli involucri nucleari, i cromosomi materni e paterni si allineeranno per poi mescolarsi nello stesso fuso, andando a produrre una cellula con corredo cromosomico diploide, lo zigote.

Per monitorare la gravidanza nel modo più completo possibile, innanzitutto, si va a suddividere il periodo di gestazione in tre trimestri, il primo trimestre comprende le prime 12 settimane di stato interessante, il secondo trimestre va dalla 13<sup>o</sup> settimana fino alla 24<sup>o</sup>-25<sup>o</sup>, ed infine, il terzo trimestre comprende quell'intervallo di tempo tra la fine del secondo trimestre e il parto (Figura 2).



**Figura 2.** Primo trimestre di gravidanza (a). Secondo trimestre (b). Terzo trimestre (c).

Questa ripartizione temporale viene impiegata per poter seguire lo sviluppo fetale, ma anche per poter accompagnare la madre durante tutto il decorso della gestazione. Ciò significa non solo assisterla da un punto vista ginecologico, bensì indagare anche sotto un aspetto patologico, andando perciò a valutare i rischi per il feto, ma soprattutto, in questo capitolo, per la madre.

Per questo motivo è importante valutare, in particolar modo entro il primo trimestre, il livello di rischio della gravidanza. Visto che è impossibile escludere ogni tipo di complicazione, se non sono presenti fattori di un certo rilievo, si è soliti indicare una gestazione a basso rischio come fisiologica [2].

Tra i fattori che interessano ed influenzano principalmente la salute materna rientrano l'età, il peso, la presenza di malattie ereditarie, la familiarità per diabete, ipertensione e patologie cardiache, ma anche un pregresso utilizzo di sostanze stupefacenti, alcool e fumo.

Tuttavia, questi ultimi tre elementi sono più rivolti al buon esito della gravidanza, in quanto l'influenza che esercitano sul feto è di gran lunga superiore rispetto alle ripercussioni sulla madre.

## **1.2 - Fisiologia della gravidanza**

Nel momento in cui l'organismo materno si predispone alla gravidanza si verificano dei cambiamenti di natura fisiologica ed anatomica, che coinvolgono i sistemi cardiovascolare, respiratorio, ematologico, endocrino, renale e gastrointestinale, tali da permettere alla madre di adeguarsi allo sviluppo del feto e di prepararsi al parto.

### **▪ Cambiamenti cardiovascolari**

Le alterazioni che interessano il cuore, per consentire un trasporto ottimale di ossigeno sia alla madre che al feto, sono anche quelle che meglio rappresentano entrambi i tipi di adattamenti e modificazioni incontro ai quali va il corpo.

Se si vanno ad analizzare gli aspetti di natura anatomica è possibile notare che, col progredire della gravidanza, il cuore si sposta in direzione cefalica e subisce una lieve rotazione verso sinistra, dovuto all'allargamento dell'utero e all'elevazione del diaframma.

Anche la struttura stessa del cuore viene influenzata, di fatti le quattro cavità si vanno ad allargare, interessando in particolar modo l'atrio sinistro, ed il diametro della valvola mitrale va ad aumentare, così come il volume del ventricolo sinistro e lo spessore della parete cardiaca<sup>[3]</sup>.

Per quanto riguarda invece lo sviluppo dei cambiamenti fisiologici è possibile osservare una progressione costante durante tutto il periodo della gestazione. Si può prendere a campione la gittata cardiaca, che si definisce

come il risultato del prodotto tra volume sistolico e frequenza cardiaca, il cui aumento inizia tra l'ottava e la decima settimana e raggiunge il suo massimo tra la venticinquesima e la trentesima settimana. Da un lato è possibile osservare che il volume sistolico cresce del 20,0%-30,0%, rispetto al suo valore nominale, dovuto ad un aumento della produzione di sangue. Dall'altro lato il battito cardiaco subisce un incremento durante i primi due trimestri ed arriva a stabilizzarsi durante la metà del terzo trimestre, attorno ad un valore di circa 15-20 battiti per minuto sopra la media. La comunione di questi due fattori comporta l'aumento della gittata cardiaca di un 30,0%-50,0% rispetto a valori misurati in uno stato di non gravidanza [4].

Tuttavia, l'aumento della gittata cardiaca è anche correlato ad un altro parametro di particolare interesse, ovvero la pressione sanguigna. Infatti, l'incremento della gittata cardiaca, accompagnata da una diminuzione della resistenza vascolare sistemica, provoca una lieve diminuzione della pressione sanguigna partendo da un valore che si aggira attorno al 10% durante la settima-ottava settimana di gestazione, fino a raggiungere il picco massimo durante la ventiquattresima settimana, per poi tornare a valori normali man mano che ci si avvicina al termine della gravidanza [3].

#### ▪ **Cambiamenti respiratori**

Anche il sistema respiratorio viene influenzato sia anatomicamente che fisiologicamente dalla gestazione.

È possibile osservare che, con l'accrescimento dell'utero e con l'elevazione del diaframma di circa 4,0 cm, la parte inferiore della gabbia toracica arriva ad espandersi fino a 5,0 cm, tuttavia, si può notare anche un significativo incremento dell'angolo descritto dalla parte inferiore della gabbia toracica dovuto all'effetto del progesterone, il quale permette il rilassamento dei legamenti sterno-costali [4].

Tutto ciò si va a riflettere sulla capacità polmonare a riposo che, a causa della compressione alla quale sono sottoposti i polmoni, si va a ridurre del 5,0%, la quale, a sua volta si ripercuote anche sulla capacità funzionale

residua, ovvero sul volume di aria contenuto nei polmoni dopo un'espiazione normale, con una diminuzione dal 10,0% al 25,0% [3].

Dal punto di vista fisiologico il processo respiratorio subisce cambiamenti che interessano gli scambi gassosi di ossigeno ed anidride carbonica, di fatti la pressione parziale di ossigeno ( $pO_2$ ) nel sangue arterioso risulta superiore rispetto ai valori nominali, mentre la pressione parziale di anidride carbonica ( $pCO_2$ ) nel sangue arterioso manifesta un decremento progressivo fino al termine del terzo trimestre. L'aumento della  $pO_2$  facilita il trasferimento di ossigeno dalla circolazione materna a quella fetale, mentre la diminuzione della  $pCO_2$  favorisce lo scambio gassoso nella direzione opposta [3].

#### ▪ **Cambiamenti ematologici**

La componente ematologica viene influenzata fin dalle prime settimane di gravidanza. È possibile osservare che il volume del plasma subisce un rapido incremento, che si aggira attorno al 10,0%-15,0% [4], entro le prime sette settimane di gestazione, per raggiungere poi un picco e stabilizzarsi tra la trentaduesima e la trentaquattresima settimana attorno al 45,0%-50,0% [5], dove buona parte di tale incremento è direttamente dipendente dal peso del feto [7].

Attorno a questo periodo poi, è riscontrabile anche un fenomeno di emodiluizione, dovuto ad una sproporzione tra l'innalzamento dei livelli di globuli rossi con un valore compreso tra il 18,0% e il 25,0% e il livello del volume del plasma che aumenta tra il 30,0% e il 50,0%.

Per questo motivo è osservabile una diminuzione dei livelli dei globuli rossi fino al termine del secondo trimestre, tale decremento però si va smorzare, e in alcuni casi si va ad invertire denotando quindi una crescita, nel periodo finale della gravidanza, ovvero nel momento in cui l'incremento dei globuli rossi è proporzionale all'incremento del volume del plasma [4].

- **Cambiamenti endocrini**

Il sistema endocrino subisce delle modificazioni per poter far fronte alle richieste metaboliche in arrivo dalla madre e dal feto, includendo anche le necessità di sviluppo della placenta [6].

Si può notare una crescita nelle concentrazioni degli ormoni di rilascio prodotti dall'ipotalamo come l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) necessario per la crescita e lo sviluppo della placenta, e l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) richiesto durante l'inizio del travaglio [4].

L'ipofisi subisce un incremento costante fino a raggiungere una dimensione pari al 135,0% [5] della sua taglia in condizioni normali, un'espansione di tali proporzioni è giustificabile considerando la necessità nella produzione di prolattina a carico dell'adenoipofisi.

Anche il metabolismo viene intaccato durante questa serie di cambiamenti, infatti è osservabile un aumento nel livello di lipidi materni, dovuto anche ad estrogeni e resistenza all'insulina, quest'ultimo fattore è influenzato principalmente dall'ormone lattogeno placentare (HPL) e dall'ormone della crescita placentare (PGH).

Per questo motivo durante il primo trimestre di gravidanza è possibile riscontrare un incremento nella sintesi lipidica ed un aumento conseguente nella riserva di grassi [7], che andrà poi a diminuire durante il terzo trimestre in quanto acidi grassi e glicerolo verranno impiegati per produrre sostentamento necessario alla madre, mentre glucosio ed amminoacidi sono riservati al feto [4].

- **Cambiamenti renali**

I reni vengono interessati fin dal principio della gravidanza, perciò è possibile osservare una dislocazione in posizione cefalica, a causa dell'espansione dell'utero, ed un allungamento di circa 1,0-1,5 cm [7], dovuto principalmente all'aumento della vascolarizzazione [3].

Tuttavia, anche il sistema di raccolta renale viene influenzato, facendo quindi riferimento alle pelvi renali, ai calici e agli ureteri <sup>[5]</sup>, che subiscono una dilatazione sia per via della compressione <sup>[7]</sup> che viene esercitata dalla tesa pelvica <sup>[4]</sup>, sia a causa dell'aumento dei livelli di progesterone <sup>[5]</sup>.

A causa della vasodilatazione, che si va a protrarre durante tutta la gravidanza, si verifica anche la dilatazione dei vasi sanguigni renali, ciò va a manifestarsi mediante l'incremento sia della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) pari al 40,0%-65,0% <sup>[3]</sup> dei valori pre-gestazione, entro la fine del primo trimestre <sup>[4]</sup>, sia con un aumento del flusso plasmatico renale (FPR) attorno al 50,0%-85,0% <sup>[3]</sup>. Tali valori vengono poi mantenuti fino alla trentaseiesima settimana <sup>[4]</sup>.

#### ▪ **Cambiamenti gastrointestinali**

Con l'avanzare della gravidanza l'utero, sviluppandosi, produce una dislocazione dello stomaco e dell'intestino verso l'alto <sup>[5]</sup>. La secrezione di progesterone va ad interessare da una parte le cellule della muscolatura liscia andando a causare una diminuzione nel tono dello sfintere esofageo inferiore, dall'altro va a stimolare la produzione placentare di gastrina aumentando quindi l'acidità gastrica, perciò entrambi i fattori appena descritti possono ritenersi la causa principale di bruciore di stomaco, nausea e vomito <sup>[3]</sup>.

### **1.3 - Fattori di rischio materni**

Come anticipato all'inizio del capitolo, per poter concludere una gravidanza nel modo più agevole possibile è necessario andare a valutare ogni fattore di rischio a partire dalle prime settimane di gestazione.

Tuttavia, indipendentemente dalla predisposizione materna a complicazioni di natura fisiologica e patologica, ci sono alcuni fattori come l'età ed il peso, ad esempio, che giocano un ruolo importante in ogni singola gestazione.

Col passare del tempo si è potuto notare un incremento nell'età gestazionale che supera la soglia dei 35 anni, ciò si va a riflettere non solo sull'esito della gravidanza stessa, ma anche sulle complicazioni che ne derivano.

Con l'avanzare dell'età innanzitutto va a ridursi la capacità riproduttiva del singolo individuo, vengono però interessati anche altri aspetti come la salute materna, il decorso della gravidanza e l'esito di quest'ultima.

La capacità riproduttiva risente soprattutto della difficoltà riscontrabile nel concepimento ed anche nell'incremento della probabilità di andare incontro ad aborto. Se tuttavia la fecondazione dovesse andare a buon fine, si presenterebbe comunque il rischio di incorrere in complicazioni visto l'aumento di incidenza di diabete gestazionale, ipertensione cronica, eclampsia, placenta previa e distacco placentare <sup>[8]</sup> (Tabella 1).

<b>Complicazione</b>	<b>Incidenza 20-29 anni %</b>	<b>Rischio relativo &gt; 40 anni</b>
Diabete gestazionale	1-2,8	3-4,5
Ipertensione cronica	0,5	3-3,5
Preeclampsia	0,7-3,6	0,5-1,25
Eclampsia	0,3-0,8	1,2-1,4
Placenta previa	0,16-0,26	3-4,6
Distacco di placenta	0,4-0,6	1,4-1,55

**Tabella 1.** Incidenza di alcune complicazioni materne e della gravidanza a 20-29 anni e rischi relativi nelle gravide dopo 40 anni <sup>[8]</sup>.

Anche il peso è un fattore che non può essere trascurato, in quanto un numero sempre maggiore di donne viene interessato da obesità.

È stato possibile osservare che esiste una stretta correlazione tra l'aumento della percentuale di morte prenatale e peri-parto e l'obesità materna, ma anche la salute della madre stessa viene coinvolta, in quanto il metabolismo basale pre-gravidanza è strettamente collegato ad un maggiore rischio di incorrere in situazioni di morbidità o comorbidità, dato che possono manifestarsi patologie come diabete gestazionale, ipertensione gestazionale, preeclampsia e trombo embolia, ed in alcuni casi portare anche al decesso <sup>[9]</sup>.

Indipendentemente da questi due fattori risulta necessario andare ad indagare anche la storia anamnestica della madre per valutare la possibile predisposizione a complicazioni nel corso della gravidanza, tra cui alcune delle più note sono diabete gestazionale, ipertensione, preeclampsia ed eclampsia.

Il diabete gestazionale è una condizione che si manifesta in maniera più pronunciata nelle donne che soffrono di obesità. Ciò è dovuto al fatto che la gravidanza va ad aumentare la resistenza all'insulina già manifesta nella donna sovrappeso, l'accentuazione di questa condizione può essere la causa di effetti negativi sul sistema cardiocircolatorio, come intolleranza al glucosio, ipertensione ed alterazioni della funzionalità cardiaca e circolatoria, dovute ad una secrezione fisiologica di insulina insufficiente.

È stato anche dimostrato che la frequenza di ipertensione varia dal 7,0% al 79,3% nelle donne obese, mentre la preeclampsia si presenta con un'incidenza che oscilla tra il 4,5% e il 42,9%, quando nelle donne che non si ritrovano in tale condizione i casi manifesti variano tra lo 0,9% ed il 9,3% e tra lo 0,0% ed il 6,3% rispettivamente [10].

L'ipertensione gestazionale, o preeclampsia, è una condizione clinica che si presenta con una frequenza pari circa all'8,0%, e risulta anche essere una tra le maggiori cause di morte e di morbidità sia materna che fetale.

Anche per questa patologia è possibile individuare quelli che, si pensa, possano essere classificati come fattori predisponenti, come primi due si riscontrano nuovamente l'età, se superiore ai 35 anni, e l'obesità. Tuttavia, possono contribuire al manifestarsi di questo stato anche fattori ostetrici, di fatti le donne primipare hanno una probabilità molto più elevata di essere affette da ipertensione, malattie croniche, come ad esempio ipertensione cronica e diabete, ed in alcuni casi anche la familiarità, dato che è stata osservata un'insorgenza di preeclampsia in donne gestanti il cui genitore fosse stato già affetto dalla stessa patologia.

Normalmente l'ipertensione viene definita gestazionale, con una risoluzione solitamente entro il primo trimestre successivo al parto, nel momento in cui si registra un aumento della pressione, sia sistolica che diastolica, dopo la 20°



settimana di gravidanza, mentre se il rilevamento avviene prima della 20° settimana tale disturbo viene definito cronico.

Tuttavia, la preeclampsia può anche evolvere ad uno stadio più pericoloso per la madre, andando a prendere il nome di eclampsia. Quindi oltre ai rischi già associati all'ipertensione gestazionale, ovvero danni renali e alterazioni cardiache, polmonari ed epatiche, può sopraggiungere anche la compromissione del sistema nervoso centrale con la manifestazione, in alcuni casi, di convulsioni <sup>[11]</sup>.

## Capitolo 2    Embrione e feto

Lo sviluppo dell'embrione ha inizio nel momento in cui si conclude il processo di fecondazione, ovvero dopo che l'oocito è stato fecondato dallo spermatozoo e lo zigote risultante, che diventa blastocisti dopo aver iniziato la divisione mitotica, procede verso quella che sarà poi la sede di impianto, cioè il fondo dell'utero.

Una volta che l'embrione si è insediato inizia il processo di embriogenesi vero e proprio, mentre, a partire dal terzo mese fino al termine della gravidanza, si parla di sviluppo fetale.

Il primo trimestre è quello caratterizzato dagli eventi più significativi, di fatti si può assistere alla formazione del sacco amniotico e della placenta, e ad un principio di organogenesi, che vede la comparsa di cuore, sistema nervoso, sistema respiratorio, sistema endocrino, sistema muscoloscheletrico ed apparato digerente, nonostante il tutto sia in una forma primitiva ed abbozzata.

Uno degli annessi materni più importanti durante la gravidanza è senza dubbio la placenta, struttura che fa la sua comparsa, e prende forma, entro la quarta settimana di vita embrionale. Inizialmente i villi coriali ricoprono uniformemente l'embrione, ma vanno poi a raggrupparsi attorno al punto di contatto del peduncolo embrionale. La decidua materna, che va a rivestire l'embrione, è suddivisibile in due parti dette decidua basale e decidua capsulare. La decidua basale che si trova in contiguità con la superficie coriale dà origine al corion frondoso, dal quale deriverà poi la placenta materna, mentre la restante parte del corion, a contatto con la decidua capsulare, permette la formazione del corion liscio, definito tale a causa della progressiva scomparsa dei villi.

A livello del corion frondoso si assiste alla comparsa dei villi terziari, che costituiscono il sistema di scambio sanguigno tra madre e feto, per compensare la diminuzione dei villi nella parte liscia, e la formazione del disco placentare in un intervallo di tempo pari a due mesi.

Oltretutto, la placenta ricopre anche un ruolo attivo nella produzione endocrina, di fatti si occupa di sintetizzare ormoni come la gonadotropina corionica (HCG), per

mantenere attivo il corpo luteo gravidico, il quale a sua volta va a sintetizzare estrogeni e progesteronici.

Durante il secondo trimestre si denota un perfezionamento degli organi che erano stati generati nei primi tre mesi di gestazione, inoltre è possibile assistere alla definizione del sesso, all'accrescimento del tessuto muscolare, alla comparsa di peluria e lanugine sul corpo, al funzionamento del sistema nervoso e allo sviluppo della capacità uditiva.

Infine, nel corso del terzo trimestre il feto completa il processo di maturazione, ciò significa che gli organi hanno terminato il loro sviluppo, il sistema nervoso è arrivato al termine del suo processo di crescita, gli apparati sensoriali sono funzionanti ed il tessuto adiposo aumenta di volume <sup>[1]</sup>.

Durante il periodo di gestazione è necessario tenere sotto controllo lo sviluppo del feto sia tramite accertamenti direttamente rivolti a quest'ultimo sia monitorando la madre da un punto di vista fisiologico e patologico.

La ricerca del rischio per la gravidanza invece si valuta tramite un'anamnesi rivolta alla madre, per poter stabilire se esistano delle condizioni preesistenti capaci di compromettere la buona riuscita della gestazione, e periodicamente, per accertarsi che non si siano manifestate situazioni di compromissione, dovute da fattori esterni, che potrebbero riflettersi negativamente con conseguenze più o meno gravi, ed in alcuni casi portare anche al decesso del feto.

## **2.1 - Sviluppo embrionale e fetale**

Lo sviluppo dell'embrione ha inizio con la prima divisione mitotica dello zigote, tale processo, durante il quale avviene la suddivisione dello zigote stesso in elementi di dimensione via via più ridotta, dal quale si generano poi i blastomeri, prende il nome di segmentazione.

Lo stadio di segmentazione dura cinque giorni, durante i quali l'embrione si sposta dall'ampolla della tuba uterina, dove è avvenuta la fecondazione, verso il fondo dell'utero tramite i movimenti delle ciglia che lo circondano. Quando il numero di cellule duplicate arriva a 32 la massa che si viene a generare prende il nome di morula, quando invece si raggiungono le 64 unità si può parlare di blastocisti.

Durante la quinta giornata l'embrione, non ancora vincolato all'interno della cavità uterina, perde la zona pellucida, mentre il giorno successivo il trofoblasto polare, ovvero lo strato di cellule sottostante la zona pellucida, si avvicina alla mucosa uterina dando inizio ad un processo di annidamento, tramite azione litica, che si risolve con l'impianto dell'embrione sulla mucosa stessa.

Man mano che l'insediamento procede le cellule che compongono il trofoblasto polare vanno prima a dividersi, e successivamente a fondersi generando il sinciziotrofoblasto. Il processo di annidamento, intanto, non si è mai fermato ed il completamento avviene durante la nona giornata, periodo entro il quale si va a formare anche la cavità amniotica definitiva.

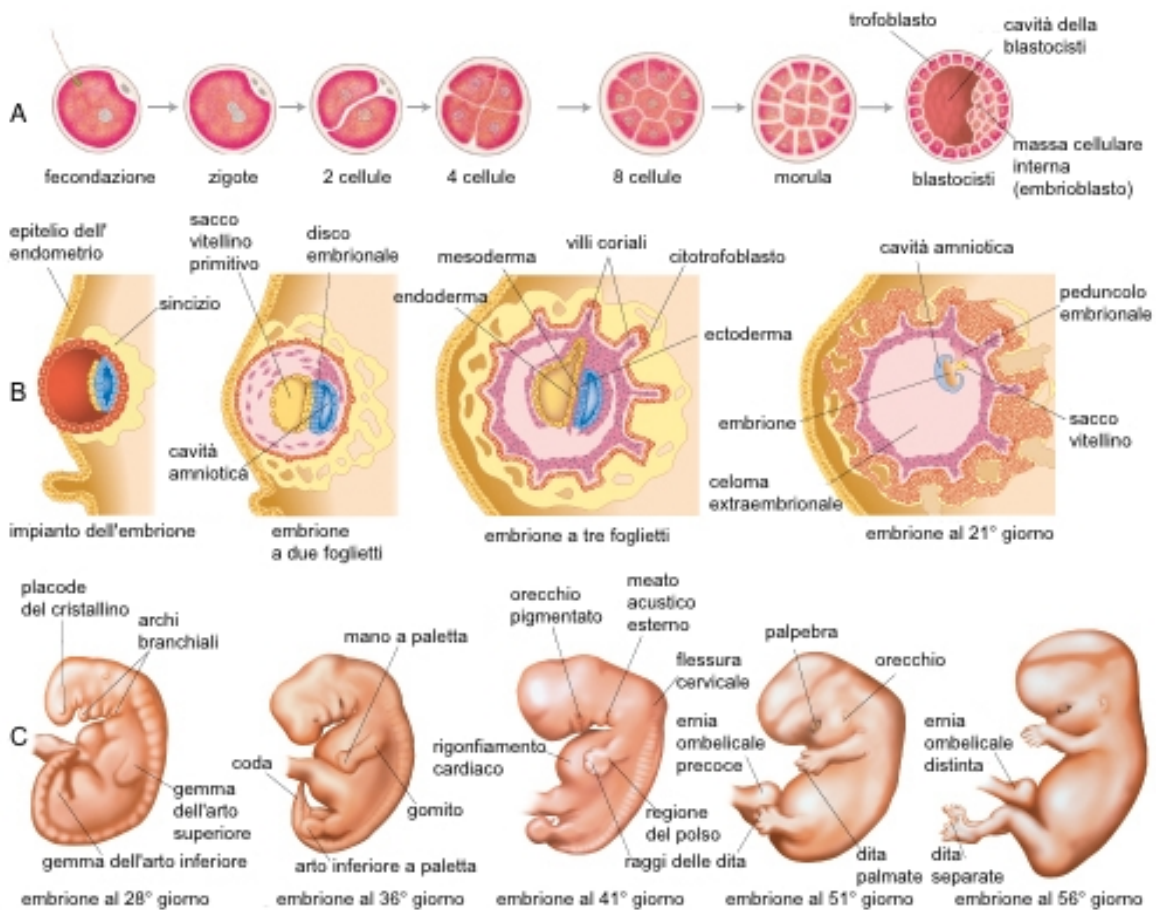
Nel frattempo, il trofoblasto parietale va a formare una doppia lamina, permettendo la costituzione del sacco vitellino primario. L'embrione viene così identificato da due foglietti, uno superiore che prende il nome di ectoderma, a contatto con la cavità amniotica, ed uno inferiore definito endoderma, in continuità con il trofoblasto parietale. La separazione di questi due foglietti con il citotrofoblasto viene presa in carico dal mesoderma extraembrionale, costituito da cellule di origine citotrofoblastica e matrice extracellulare, che lentamente permetterà una separazione sempre più netta.

Durante il dodicesimo giorno il citotrofoblasto inizia a sviluppare delle digitazioni che, si dirigono verso il sinciziotrofoblasto, e premettono la formazione dei villi primari.

Al termine della seconda settimana di sviluppo si va a formare il sacco vitellino definitivo, l'embrione risulta così rivestito da splancnopleura extraembrionale, ovvero da una delaminazione dei vacuoli che costituiscono parte del mesoderma extraembrionale.

Nella terza settimana si assiste alla formazione del terzo foglietto embrionale, detto mesoderma intraembrionale, tuttavia si possono anche notare diversi abbozzi come quelli degli orifizi buccale ed anale, del sistema nervoso, placca e doccia neurale, e del sistema circolatorio. Ma anche gli annessi si sviluppano, tramite la formazione dei villi coriali, dell'allantoide e della circolazione ematoplacentare.

Compare anche il mesoderma intraembrionale, dovuto alla moltiplicazione delle cellule ectodermiche lungo una linea mediana che si estende per circa metà dell'embrione procedendo in direzione caudo-cefalica, il segmento, che presenta bordi leggermente sollevati, e che viene descritto da questo gruppo di cellule mesodermiche prende il nome di linea primitiva (Figura 3).



**Figura 3.** Segmentazione (A). Gastrulazione (B). Organogenesi(C).

Nella porzione anteriore dell'embrione la linea primitiva termina con il nodo di Hensen, le cellule mesodermiche che si trovano nelle vicinanze di questa formazione vanno a formare il canale cordale, che arriva fino alla membrana buccofaringea. Con l'ispessimento delle cellule che costituiscono il canale si va a generare la notocorda, che sviluppandosi raggiunge anche la membrana cloacale. Successivamente alla formazione della notocorda, l'ectoderma situato al di sopra subisce un ispessimento dando origine alla placca neurale, che si espande

cranialmente in direzione della membrana buccofaringea e caudalmente in direzione della membrana cloacale.

Durante le metà della terza settimana è possibile osservare la comparsa del diverticolo allantoideo, che si estroflette dalla parte posteriore del sacco vitellino, successivamente in prossimità dell'allantoide stesso compaiono le cellule germinali primordiali.

Il citotrofoblasto prolifera dirigendosi in profondità nel sinciziotrofoblasto fino ad arrivare a contatto con i tessuti materni, infatti sarà quest'ultimo a delineare la barriera tra i tessuti fetali e quelli materni, oltretutto andrà a rivestire anche gli sbocchi delle vene e delle arterie materne, che hanno lo scopo di eseguire gli scambi di sangue all'interno delle lacune intervillari.

Verso il termine della terza settimana si assiste poi allo sviluppo delle isole emoangioblastiche, un insieme di cellule che tendono a costruire una rete di canali al cui interno vengono prodotte le cellule ematiche, in una localizzazione prossima alla membrana buccofaringea, dalle quali deriveranno poi anche cuore e vasi.

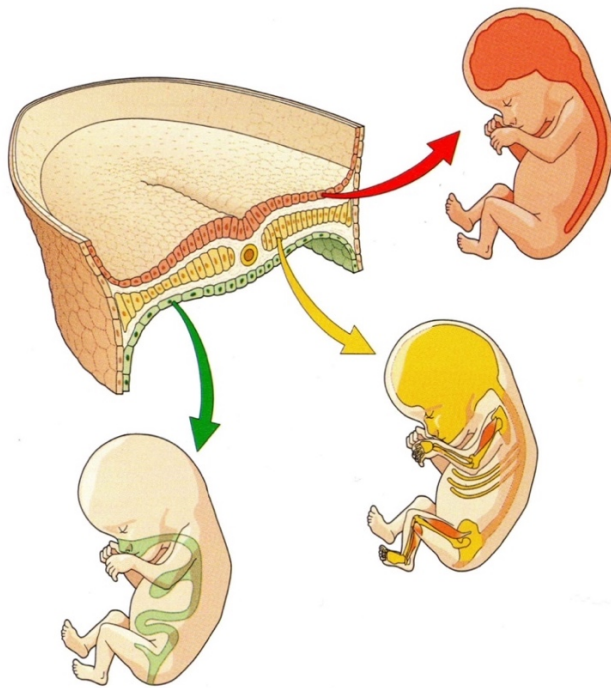
Durante la quarta settimana l'embrione, composto soltanto da tre foglietti, ovvero ectoderma, mesoderma ed endoderma, procede verso una serie di ripiegamenti che permetteranno, una volta terminati, di mettere in mostra un primo abbozzo del corpo e degli organi che si sviluppano dai tre foglietti in questione.

L'accrescimento maggiore nelle dimensioni del feto si nota nel verso della lunghezza, la superficie ectodermica in questo caso è quella interessata da un'espansione più pronunciata rispetto alle altre due, tuttavia i foglietti ectodermico ed endodermico tendono a ripiegarsi su loro stessi causando un sollevamento dell'embrione all'interno dell'amnios.

Le estremità cefalica e caudale, caratterizzate dalla presenza rispettivamente delle membrane buccofaringea e cloacale subiscono uno spostamento in direzione ventrale, per cui, le formazioni che originariamente possedevano una localizzazione rostrale in relazione alla membrana buccofaringea, come cuore, mesoderma laterale e splancnopleura intraembrionale, si ritrovano spostate in direzione caudale. Al contrario, le formazioni che si trovavano posteriormente alla membrana cloacale sono interessate da un'ascesa in direzione ventrale e saranno, poi, quelle che

costituiranno una porzione della parte anteriore dell'addome, in questa circostanza l'endoderma dà origine all'intestino primitivo.

Questa serie di cambiamenti è accompagnata da una parallela espansione dell'amnios, tale accrescimento comporta un'adesione di diverse pareti tra di loro, ovvero quelle che formano il canale vitellino, l'allantoide ed il peduncolo embrionale, che si riassorbono per generare il cordone ombelicale, la formazione di quest'ultimo viene conclusa nel momento in cui la cavità amniotica va ad occupare tutta la cavità celomatica fino a raggiungere il corion mediante un costante riassorbimento che si completa durante il secondo mese di sviluppo.



**Figura 4.** Rappresentazione schematica delle derivazioni di alcuni apparati dai foglietti embrionali. **Rosso**, cute, encefalo e midollo spinale, derivati dall'ectoderma; **giallo**, scheletro osseo e muscoli, derivati dai somiti mesodermici; **verde**, apparato digerente, derivato dell'endoderma <sup>[1]</sup>.

Come accennato precedentemente si può osservare che, a partire dai tre foglietti embrionali, si inizia da un abbozzo di corpo ed organi fino ad arrivare alla formazione di versioni primordiali di interi apparati e sistemi funzionanti.

Di seguito verranno elencati i principali prodotti della specializzazione di ciascuno dei tre foglietti (Figura 4).

A partire dallo strato di cellule più esterno troviamo il foglietto ectodermico. Dalla doccia neurale, che si va a formare durante la terza settimana di sviluppo, viene prodotto il tubo neurale, una versione primitiva del sistema nervoso. Durante questo processo i margini della doccia iniziano a sollevarsi e successivamente a fondersi a partire dalla regione mediana dell'embrione, i prodotti derivati da tale processo si distaccano e cominciano un percorso di migrazione al di sotto dell'ectoderma per sviluppare i gangli spinali e simpatici. Tutto il percorso di fusione dei margini della cresta procede in direzione sia cefalica che caudale, per terminare poi attorno alla fine della quarta settimana. Conclusa l'operazione di allungamento e avvenuta anche la sua chiusura, si verifica una dilatazione del tubo neurale all'interno della regione cefalica, verranno prodotte tre vescicole, il prosencefalo, che occupa una posizione soprelevata, il mesencefalo, che si trova in una localizzazione intermedia, ed infine il romboencefalo, in posizione caudale, da questi tre elementi verrà originato l'encefalo, mentre nella regione posteriore la conformazione tubulare permetterà lo sviluppo del midollo spinale.

Dall'ectoderma oltretutto vengono prodotti anche l'epidermide ed i suoi annessi sia ghiandolari che piliferi.

Il foglietto mesodermico, che si compone di formazioni parassiale, intermedia e laterale, viene coinvolto in un processo di rimodellamento spaziale che vede la trasformazione del mesoderma parassiale in dorsale e, dell'intermedio e del laterale in ventrali.

Il mesoderma parassiale inizia una fase di segmentazione a partire dal livello cefalico andando a produrre quarantaquattro coppie di masse cellulari distribuite simmetricamente tra loro, i somiti. Ognuno di questi è formato da tre componenti, ciascuno con uno scopo ben preciso, l'elemento laterale denominato dermatotomo ha come obiettivo ultimo quello di andare a costituire il derma, quello mediale, chiamato miotomo, andrà a generare i muscoli scheletrici, e quello inferiore, detto sclerotomo, sarà responsabile della formazione del mesenchima, dal quale deriveranno poi cartilagini ed ossa.



Dal mesoderma intermedio si sviluppa il cordone nefrogeno, da quest'ultimo origineranno organi escretori come il pronefro, il mesonefro ed il metanefro, che prende anche il nome di rene definitivo.

Il mesoderma laterale, infine, permette la formazione della cavità celomatica intraembrionale e delle sue divisioni, da quest'ultima si vanno poi a generare la cavità pericardica, con un abbozzo cardiaco, le cavità pleuriche, ai lati del pericardio e dell'abbozzo laringotracheale, e la cavità peritoneale.

Dalla splancnopleura vanno poi a prendere forma il cuore, i grossi vasi ed i mesenterii, ovvero porzioni di peritoneo che connettono splancnopleura e somatopleura, da quest'ultima infine si sviluppa la cresta genitale, che verrà poi colonizzata dalle cellule germinali.

Riprendendo quanto detto riguardo alla formazione dell'intestino primitivo, è necessario definire meglio la sua composizione in quanto derivato dal foglietto endodermico. È possibile quindi distinguere tre regioni dell'intestino primitivo, ovvero una porzione anteriore, una media ed una posteriore.

L'intestino anteriore si estende dalla membrana buccofaringea fino alla prossimità del canale vitellino, nella sua porzione più cefalica dà origine a faringe, tiroide, paratiroidi, condotto uditivo e parte del timo, dalla porzione caudale vengono generati abbozzi broncopulmonari e doccia laringotracheale, ed infine, nella parte sottodiaframmatica, prendono forma stomaco, esofago, un abbozzo epatico e pancreatico ed una parte del duodeno.

L'intestino medio, situato nelle vicinanze del canale vitellino in posizione rostrale e caudale, subisce un allungamento non indifferente per andare a formare due terzi dell'intestino crasso e l'intestino tenue.

L'intestino posteriore, infine, ultima porzione dell'intestino primitivo, va a terminare sulla membrana cloacale, dove si innesta anche l'allantoide, andando a formare, nell'insieme, la cloaca. Da questo elemento derivano poi l'ultimo terzo dell'intestino crasso, il retto e la vescica urinaria.

Essendo stati introdotti i processi più significativi dell'embriogenesi è necessario soffermarsi su alcuni punti in maniera più specifica, in particolare con riferimento al sistema cardiocircolatorio e respiratorio, e al sistema nervoso.

- **Sistema cardiocircolatorio e respiratorio**

Durante la terza e la quarta settimana di sviluppo embrionale si assiste alla comparsa delle isole emoangioblastiche, lateralmente ed anteriormente alla membrana buccofaringea, che contribuiscono alla formazione dei due tubi endocardici primitivi, e caudalmente, a livello della splancnopleura, alla comparsa del sistema delle vene cardinali, ed a livello del mesenchima posizionato sotto il mesoderma parassiale, allo sviluppo delle aorte dorsali. Mentre avvengono i ripiegamenti che permetteranno di delimitare l'embrione, i tubi endocardici, situati in posizione ventrale, vanno a fondersi e ad invertire il proprio orientamento.

Dal tubo cardiaco si va a formare l'endocardio, dal mesoderma il miocardio e le formazioni connettivali valvolari, e dall'epitelio celomatico e somatico, invece, il pericardio, che inizialmente non è altro che una vescicola ventrale al tubo cardiaco ma che lentamente comincia ad estendersi fino a ricoprire completamente quest'ultimo.

Allo stesso tempo le aorte dorsali vengono interessate da cambiamenti di posizione e struttura in base alla porzione che si va a prendere in esame, quelle situate nella zona rostrale accompagnano i tubi endocardici durante il trasferimento ventrale ed in seguito alla rotazione del cuore ne vanno a costituire l'estremità cefalica, i tratti successivi vanno a formare sei volte aortiche per lato che percorrono gli archi branchiali andando così a connettere il tronco arterioso del tubo cardiaco con le aorte dorsali, le quali si fondono nel mesoderma parassiale andando ad originare l'aorta dorsale. Simultaneamente le vene cardinali, nate dalla splancnopleura, posteriormente alla regione branchiale, si collegano all'estremità caudale del tubo cardiaco.

Il tubo cardiaco primitivo presenta quattro restringimenti, che lo suddividono in questo modo in cinque segmenti, l'estremità superiore, ovvero il bulbo, si compone di tronco arterioso primitivo, cono e ventricolo

primitivo destro, successivamente si trovano ventricolo sinistro, atrio e seno venoso.

Attraverso processi di sepimentazione, torsione ed allungamento si sviluppa il cuore definitivo, nella classica conformazione che prevede un atrio ed un ventricolo a destra ed un atrio ed un ventricolo a sinistra, e la presenza di una valvola per ciascun lato a separare atri e ventricoli.

Il tubo cardiaco è sottoposto ad un allungamento, in quanto tronco arterioso ed atrio risultano fissi, e ad una serie di ripiegamenti dovuti alla traslazione ventrale del bulbo e a quella orizzontale del ventricolo sinistro, entrambe verso destra.

L'atrio, invece, mantiene una posizione arretrata ma si dilata verso destra andando ad espandersi sulla superficie ventricolare destra del bulbo, in questo modo la comunicazione atrioventricolare interessa anche il bulbo, che diventa così canale atrioventricolare comune, ed anche il seno venoso, che risulta così soggetto ad un'espansione assieme ad una parte delle vene che si gettano in esso.

Successivamente il canale atrioventricolare comune viene suddiviso in un canale destro ed uno sinistro dall'interposizione di una membrana connettivale, il canale di destra diventerà poi valvola tricuspide, mentre quello di sinistra valvola bicuspidi, i ventricoli invece vengono separati da un setto interventricolare originato dalla superficie inferiore del bulbo. La lamina che suddivide i ventricoli risulta inizialmente incompleta, ma poi va ad ultimarsi tramite la fusione, sul margine superiore, di ramificazioni connettivali dipartite dal setto intermedio e dal cono.

Cono e tronco arterioso vengono poi suddivisi in due canali, aortico e polmonare, da una membrana che si sviluppa dalla fusione di cuscinetti connettivali nati dalle pareti di questi ultimi. Questo setto va poi a fondersi con la lamina interventricolare in modo che il ventricolo destro, in continuità con canale ed arteria polmonare, venga separato dal ventricolo sinistro, in continuità invece con aorta e canale aortico.

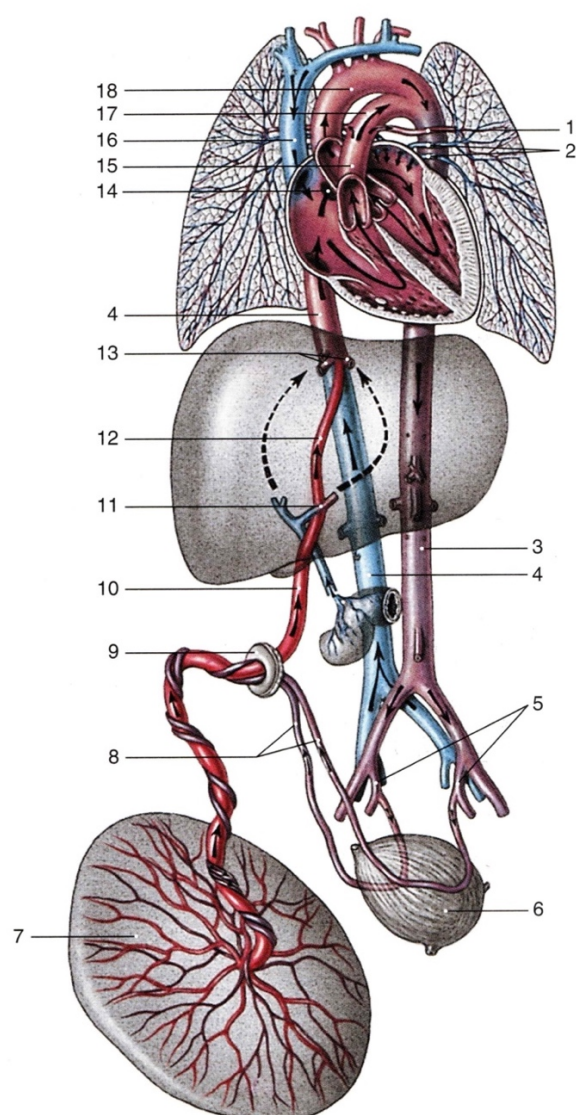
Per quanto riguarda invece la cavità atriale, quest'ultima risulterà incompleta durante tutto lo sviluppo embrionale e fetale a causa della presenza di due membrane, provenienti una dalla parete superiore e posteriore dell'atrio, e l'altra dalla parete inferiore e posteriore dell'atrio e dal setto intermedio. I margini liberi, invece, si sovrappongono andando ad acquisire la funzione di una valvola, che prende il nome di forame ovale di Botallo, che permette il passaggio di sangue da destra a sinistra.

I vasi sanguiferi, tra la quarta e l'ottava settimana, vengono interessati da un'estensione nelle nuove formazioni in alcuni casi, mentre in altri possono subire anche riposizionamenti e riassorbimenti, col fine di dare inizio alla circolazione fetale.

Dagli archi aortici viene generato l'arco dell'aorta, con vasi diretti alla regione cervicale e agli arti superiori, prende forma poi anche l'arteria polmonare che risulta collegata all'aorta, anastomosi che viene mantenuta fino alla nascita. Dall'estremità inferiore dell'aorta dorsale prendono forma i vasi dell'arto inferiore e le arterie vitelline, per la presenza delle isole emoangioblastiche del sacco vitellino, che poi diventano tronco celiaco ed arterie mesenteriche, ancora più in profondità, dalle isole emoangioblastiche del peduncolo embrionale originano le arterie ombelicali che raggiungono poi la placenta.

Per quanto concerne la componente venosa, le vene cardinali che sfociano nel seno venoso costituiscono le vene polmonari, mentre a livello caudale proseguono con la vena ombelicale nel peduncolo embrionale, in modo da definire il sistema che trasporta il sangue ossigenato dalla placenta all'embrione per l'intera durata della vita intrauterina. Nel seno venoso confluiscono anche le vene vitelline, che danno origine poi al sistema portale, successivamente hanno origine le vene sovracardinali, al di sotto della somatopleura, che, dirigendosi caudalmente e cefalicamente permettono la formazione del sistema delle vene cave e degli affluenti di queste ultime.

Durante la vita intrauterina la circolazione sanguigna viene organizzata in modo tale che gli scambi gassosi, l'apporto di nutrienti e l'eliminazione di cataboliti avvengano tramite la placenta. All'interno di questo annesso fetale avvengono scambi metabolici tra sangue fetale e sangue materno, in questo modo il feto è in grado di ricevere ossigeno e sostanze necessarie al nutrimento ed allo stesso tempo eliminare elementi di scarto ed anidride carbonica, in quanto apparato respiratorio, digerente ed urinario non sono ancora in grado di funzionare autonomamente (Figura 5).



**Figura 5.** Organizzazione generale della circolazione fetale. Il sangue arterioso è indicato in **rosso**, il sangue venoso in **blu**, il sangue misto in **viola**. **1**, arteria

polmonare sinistra; **2**, vene polmonari di sinistra; **3**, aorta addominale; **4**, vena cava inferiore; **5**, arterie iliache interne; **6**, vescica urinaria; **7**, placenta; **8**, arterie ombelicali; **9**, ombelico; **10**, vena ombelicale; **11**, ramo sinistro della vena porta; **12**, dotto venoso (di Aranzio); **13**, vene epatiche; **14**, forame ovale (di Botallo); **15**, tronco polmonare; **16**, vena cava superiore; **17**, dotto arterioso (di Botallo); **18**, arco dell'aorta <sup>[1]</sup>.

Il sangue passa dal feto alla placenta attraverso le due arterie ombelicali, che risultano essere rami delle arterie iliache interne, le quali subiscono successivamente un processo di capillarizzazione per raggiungere la placenta, al cui interno si verificano poi gli scambi gassosi, tramite il cordone ombelicale, col fine di trasportare sangue venoso.

Dai capillari placentari origina la vena ombelicale che, attraverso il cordone ombelicale, raggiunge il feto trasportando sangue arterioso ricco di ossigeno e nutrienti, tuttavia la vena ombelicale va ad interfacciarsi anche con il fegato, in cui va a gettare piccole ramificazioni, e, tramite il dotto venoso di Aranzio, prende contatto anche con la vena cava inferiore, che va poi ad affluire nell'atrio destro del cuore.

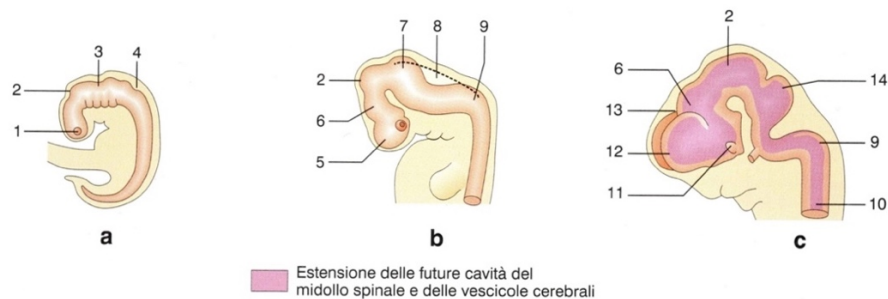
Con l'atrio destro prende rapporti anche la vena cava superiore, che passa nel ventricolo destro e segue il percorso dell'arteria polmonare.

Dato che i polmoni però non sono ancora in grado di compiere le funzioni che gli spettano regolarmente, l'arteria polmonare comunica con l'aorta attraverso il dotto arterioso di Botallo, il quale permette al sangue in uscita dal ventricolo destro di evitare la circolazione polmonare e di passare direttamente alla circolazione generale.

Tuttavia, fino alla nascita, i due atri comunicano tramite il forame ovale di Botallo situato nel setto interatriale, ciò significa che non esiste, nella circolazione fetale, una distinzione precisa tra sangue arterioso e sangue venoso, quindi la comunicazione tra i due atri ma anche quella tra arteria polmonare ed aorta permettono all'aorta ascendente e all'arco aortico di ricevere principalmente sangue arterioso, invece ai rami dell'aorta discendente arriva prevalentemente sangue venoso.

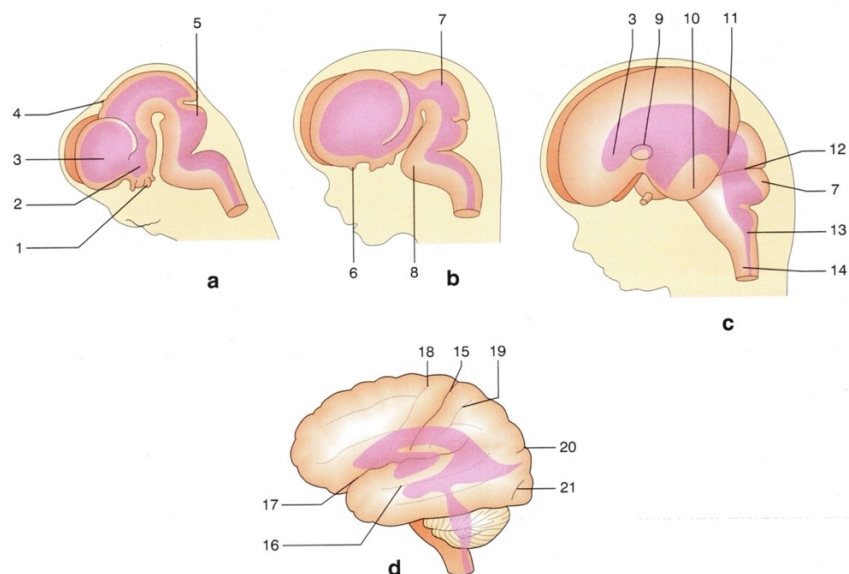
- **Sistema nervoso**

Entro la fine della quarta settimana di sviluppo è terminata la formazione del tubo neurale e si sono occlusi i neuropori anteriore e posteriore, nella regione cefalica si è assistito alla formazione di tre vescicole, ovvero di prosencefalo, mesencefalo e romboencefalo, nella regione caudale invece il tubo neurale ha mantenuto la forma tubulare e ha dato origine al midollo spinale, inoltre tra prosencefalo e midollo spinale, a livello del mesencefalo, sono presenti due curvature superiori che orientano le vescicole encefaliche ventralmente (Figura 6).



**Figura 6.** Sviluppo dell'encefalo al 25° (a), al 35° (b) e al 45° giorno (c). 1, proencefalo; 2, mesencefalo; 3, romboencefalo; 4, flessura cervicale; 5, telencefalo; 6, diencefalo; 7, metencefalo; 8, flessura pontina; 9, mielencefalo; 10, midollo spinale; 11, nervo ottico; 12, emisferi telencefalici; 13, flessura telencefalica; 14, cervelletto <sup>[1]</sup>.

Durante la quinta e la sesta settimana le vescicole encefaliche sono interessate da una suddivisione in sei parti. Il prosencefalo si divide in telencefalo, composto di due elementi, e diencefalo, il romboencefalo si differenzia in metencefalo e mielencefalo, da queste vescicole poi prenderanno poi forma le formazioni finali dell'encefalo (Figura 7).



**Figura 7.** Sviluppo dell'encefalo al 45° (a), al 60° (b), al 72° giorno (c) e a termine (d). 1, ipofisi; 2, terzo ventricolo; 3, ventricolo laterale; 4, epifisi; 5, abbozzo del cervelletto; 6, bulbo olfattivo; 7, cervelletto; 8, ponte; 9, lobo dell'insula; 10, lobo temporale; 11, acquedotto mesencefalico; 12, lamina quadrigemina; 13, tronco cerebrale; 14, canale endoteliale; 15, scissura centrale di Rolando; 16, solco temporale superiore; 17, scissura laterale di Silvio; 18, solco precentrale; 19, solco postcentrale; 20, scissura parietoccipitale; 21 scissura calcarina <sup>[1]</sup>.

Dal telencefalo prendono forma i due emisferi cerebrali ed i bulbi olfattivi, mentre dal diencefalo la formazione omonima presente nel cervello definitivo e le vescicole ottiche. Dalle altre vescicole si sviluppano tronco encefalico e cervelletto, più precisamente quest'ultimo origina da un abbozzo che parte dalla superficie dorsale del metencefalo, nello specifico si può però osservare che dalla vescicola encefalica prende forma il mesencefalo, dal metencefalo il ponte e dal mielencefalo il bulbo.

La struttura dell'encefalo, una volta terminato lo sviluppo, si compone di quattro ventricoli, due occupano una posizione laterale negli emisferi telencefalici, il terzo si trova a livello del diencefalo e comunica con i primi due ventricoli, mentre il quarto si sviluppa dorsalmente al metencefalo e al mielencefalo, al di sotto del cervelletto. L'ultimo ventricolo è in grado di comunicare con il terzo tramite l'acquedotto di Silvio, un canalicolo che



attraversa il mesencefalo, il quale caudalmente prosegue nel canale centrale del midollo spinale.

Le cellule che andranno poi a comporre il tessuto nervoso si sviluppano dall'epitelio del tubo neurale e delle creste neurali, le cellule primitive originano da un inspessimento della parete del tubo neurale e proseguono poi con un processo di differenziazione, gli ependimoblasti danno forma all'ependima, che va a rivestire i ventricoli encefalici, gli spongioblasti sono predecessori delle cellule di sostegno, come gli oligodendrociti, ed i neuroblasti permettono la formazione sia di interneuroni, che collegano i vari distretti del sistema nervoso centrale, sia di neuroni radicolari, i cui prolungamenti vanno ad estroflettersi al di fuori del tronco encefalico e del midollo per raggiungere gli organi periferici. Dalle creste neurali infine originano le cellule di Schwann ed i neuroni sensitivi, caratterizzati dal copro situato nei gangli spinali e da prolungamenti diretti in due direzioni opposte, ovvero verso i recettori sensitivi periferici e verso il sistema nervoso centrale.

All'altezza del tronco encefalico e del midollo spinale le radici sensitive dei nervi entrano nel sistema nervoso centrale mentre quelle motorie fuoriescono. Il midollo spinale risulta organizzato in modo segmentario dove ciascuna sezione, che prende il nome di neuromero, corrisponde ad un tratto di midollo che permette l'uscita e l'ingresso di una sola coppia di radici sensitive e delle radici motorie associate, queste radici vanno poi ad unirsi poco distanti dal midollo spinale dando origine ai nervi spinali, i quali si estroflettono dalla colonna vertebrale passando attraverso lo spazio presente tra le vertebre.

La suddivisione dei nervi spinali risulta parzialmente mantenuta nel tronco encefalico, dal quale si immettono e fuoriescono i nervi cranici motori e sensitivi, presenti in dieci paia, oltre a questi vanno aggiunti anche il nervo ottico, che prende rapporti con il diencefalo, ed il nervo olfattivo, che invece va a raggiungere il telencefalo <sup>[1]</sup>.

## 2.2 - Fattori di rischio per il feto

Dovendo valutare i fattori di rischio, che possono riguardare direttamente il feto, la ricerca deve concentrarsi su uno spettro più ampio, di fatti le complicazioni durante la gravidanza che coinvolgono lo sviluppo dell'embrione prima, e del feto poi, risultano essere di gran lunga superiori rispetto a quelle che potrebbero interessare solamente la madre.

Nonostante le gravidanze a rischio rappresentino il 15% delle gestazioni totali, le diagnosi di rischio vengono effettuate preventivamente in modo tale da consentire un decorso agevole sia per la madre che per il feto.

La maggior parte delle complicazioni coinvolge direttamente la gestante, tuttavia le ripercussioni sul feto, in alcuni casi, sono inevitabili. I fattori da valutare si possono suddividere in preesistenti, tra i quali rientrano nuovamente l'età ed il peso, ed insorgenti.

In questo contesto l'età va analizzata su due fronti, in quanto è possibile trovare donne in prossimità dei 40 anni che portano avanti una gravidanza, ma anche giovani, non necessariamente maggiorenni, che si ritrovano nella stessa situazione. Com'era già stato analizzato nel capitolo precedente, trovarsi ad affrontare una gravidanza in una fascia di età che eccede la soglia dei 35 anni, può comportare malformazioni nel feto a livello cromosomico a causa di una possibile aneuploidia dell'oocita, ovvero a causa della presenza di una cellula uovo con un corredo cromosomico non corretto, oppure essere causa di un aborto spontaneo, mentre nel caso in cui l'età della gestante fosse troppo precoce ciò si andrebbe a ripercuotere sia sulla madre con la possibile insorgenza di preeclampsia ed eclampsia, sia sul feto con una diagnosi di basso peso alla nascita o deficit nutrizionale.

Prendendo in considerazione il peso, se ci si trovasse in una situazione compromessa da una diagnosi di diabete, nonostante i casi registrati si attestino tra il 2,0% e il 5,0%, le conseguenze sul feto spazierebbero da un peso alla nascita troppo elevato alle complicazioni metaboliche, le quali potrebbero manifestarsi con casi di ipoglicemia ed insufficienza respiratoria <sup>[2]</sup>.

Per quanto invece riguarda quelle complicazioni che possono definirsi insorgenti, rientrano in questa categoria le malattie infettive e le conseguenze derivanti dall'assunzione di sostanze alcoliche e stupefacenti.

Parlando delle malattie infettive le più rischiose rientrano nel complesso definito ToRCH, che raccoglie al suo interno toxoplasmosi, rosolia, citomegalovirus ed herpes simplex virus 1 e 2 <sup>[12]</sup>.

La toxoplasmosi è un'infezione contraibile sia dopo la nascita sia durante la vita intrauterina, ma se contratta durante la gestazione può anche essere causa di morte fetale. Nei paesi europei la percentuale di rischio di infezione varia tra lo 0,2% e lo 0,3%, tuttavia, nel caso in cui la madre risultasse positiva al contagio la probabilità che avvenga una trasmissione anche al feto varia tra il 23,0% ed il 44,0% col progredire della gravidanza <sup>[13]</sup>. L'infezione può essere causa di idrocefalia, microcefalia, sordità, difetti di crescita e parto pretermine <sup>[12]</sup>.

La rosolia è un'infezione che può risultare dannosa per il feto nel momento in cui la madre venga contagiata nelle prime dodici settimane di gestazione, infatti tra l'80,0% e il 100,0% dei casi il neonato sviluppa la cosiddetta sindrome da rosolia congenita, caratterizzata da sintomi come difetti cardiovascolari, difetti visivi, sordità, alterazioni neurologiche ed ossee, alcuni effetti collaterali dovuti al contagio possono manifestarsi anche dopo due anni di vita. Tuttavia, la probabilità che il feto sviluppi la sindrome da rosolia congenita va a ridursi nel momento in cui la madre risulti positiva all'infezione dopo la dodicesima settimana di gravidanza, e diventa nullo oltre la ventesima. Se dovesse verificarsi una nuova infezione sempre nelle prime dodici settimane la percentuale di trasmissione placentare si aggira attorno all'8,0%, mentre il rischio di comparsa di effetti collaterali si attesta intorno al 5,0%.

Il citomegalovirus (CMV) può essere trasmesso al feto, per via transplacentare, o al neonato, durante il parto oppure attraverso l'allattamento. Si possono verificare due casistiche per quanto riguarda l'infezione da virus, può presentarsi una situazione di infezione primaria, che vede un rischio di trasmissione al feto o al neonato variabile tra il 30,0% ed il 40,0%, ed un'infezione di tipo ricorrente, con

una percentuale di incidenza decisamente più ridotta e compresa tra l'1,0% ed il 3,0%.

Un'eventuale positività al virus potrebbe ripercuotersi, in particolar modo se avvenuta entro la prima metà della gravidanza, con un'interferenza nello sviluppo del sistema nervoso centrale comportando danni neurologici, alcuni fattori che poi vanno ad incrementare tale probabilità sono la giovane età della gestante e l'eventuale positività a malattie sessualmente trasmissibili.

Facendo riferimento a coloro che sono risultati positivi al CMV, trasmesso per via materna, una porzione, compresa tra il 10,0% ed il 15,0%, presenta un'infezione congenita sintomatica con la comparsa di sintomi nel periodo neonatale di itterizia, petecchie ed anomalie neurologiche, mentre la restante parte, che racchiude una porzione di soggetti variabile tra l'85,0% ed il 90,0% dei positivi, sviluppa un'infezione asintomatica dopo la nascita, tuttavia il 10,0% dei soggetti asintomatici può essere colpito durante la crescita da deficit uditivi, mentre un 5,0% può sviluppare microcefalia o difetti neuromuscolari.

L'herpes simplex (HSV) è un'infezione che si manifesta con un'elevata morbilità ed una significativa mortalità, nonostante l'incidenza sia ridotta ad un caso ogni 3200 nascite circa. La trasmissione avviene soprattutto durante il parto, di fatti l'85,0% dei casi si riscontra dopo che si è verificato un contatto tra il feto e le secrezioni vaginali di coloro che hanno manifestato un'infezione da HSV, il 10,0% dei casi restanti diventa positivo nel post-partum e l'ultimo 5,0% durante la permanenza nell'utero.

Una madre che risulta per la prima volta positiva a questa infezione, in particolare se si trova nelle ultime fasi della gestazione ha una probabilità di 30 volte superiore, rispetto a chi manifesta una positività ricorrente, di trasmettere il virus al proprio nascituro.

L'infezione nel neonato si manifesta in genere nelle prime due settimane di vita, è possibile assistere ad un'infezione localizzata o diffusa, se si riscontra un'infezione localizzata solitamente vengono coinvolti sistema nervoso centrale, occhi, cute e mucosa del cavo orale, nel caso risultasse invece diffusa sarebbero interessati anche gli organi più viscerali come fegato e polmoni, oltre alle zone sopra citate. Nel

30,0% dei casi di infezione viene coinvolto in maniera localizzata il sistema nervoso centrale, senza necessariamente interessare anche la cute, gli occhi o la mucosa del cavo orale, mentre nel restante 45,0% dei positivi il virus va ad intaccare cute, occhi e mucosa del cavo orale, senza però coinvolgere il sistema nervoso centrale o altri organi <sup>[14]</sup>.

Tuttavia, oltre alla manifestazione di situazioni come quelle che possono derivare a causa di infezioni, anche il comportamento della madre, nel qual caso facesse uso di sostanze stupefacenti, prodotti a base di tabacco o assumesse alcolici durante la gravidanza, potrebbe portare ad effetti collaterali che andranno ad incidere sulla buona riuscita della gestazione, oltre che incidere sull'aumento di morbilità e mortalità materna.

L'eroina, che rientra nella famiglia degli oppiacei, comporta diverse problematiche sia per la gestante che per il feto, soprattutto se si va a considerare che la sindrome da astinenza può portare ad un aborto spontaneo, mentre l'uso perpetrato può causare infezioni ed overdose con conseguente morte fetale.

L'uso di cocaina si va a ripercuotere sulla resistenza vascolare, causandone un incremento, che a sua volta può portare ad una riduzione del flusso sanguigno uterino e di ossigeno a disposizione del feto.

La cannabis è portatrice di alcuni effetti collaterali comuni all'uso di tabacco, tuttavia viene sconsigliato l'allattamento al seno in caso di assunzione in quanto nel latte si vanno a concentrare quantità di stupefacente tali da indurre nel neonato effetti collaterali come letargia e disturbi neurocomportamentali.

L'assunzione di alcol durante il periodo fetale può ripercuotersi sul sistema nervoso centrale, in base alle dosi assunte, con casi di paralisi cerebrale, alterazione dell'apparato locomotore e deficit cognitivi, in quanto la molecola dell'etanolo penetra la barriera feto-placentare senza troppa difficoltà. Nelle donne con problemi di alcolismo grave le ripercussioni sul nascituro possono comprendere anche basso peso alla nascita, malformazioni congenite ed anche la cosiddetta sindrome feto-alcolica (FAS) che, nonostante colpisca l'1,0% della popolazione mondiale circa, può presentarsi con disturbi dell'apprendimento, malformazioni minori e disturbi comportamentali.

Il fumo di tabacco, infine, presenta alcuni effetti indesiderati comuni a quelli derivanti dall'uso di cannabis, ma può anche essere complice nella comparsa di ritardo nello sviluppo cognitivo e di una maggiore probabilità di infezioni del sistema respiratorio ed asma <sup>[15]</sup>.

## Capitolo 3 Cardiotocografia

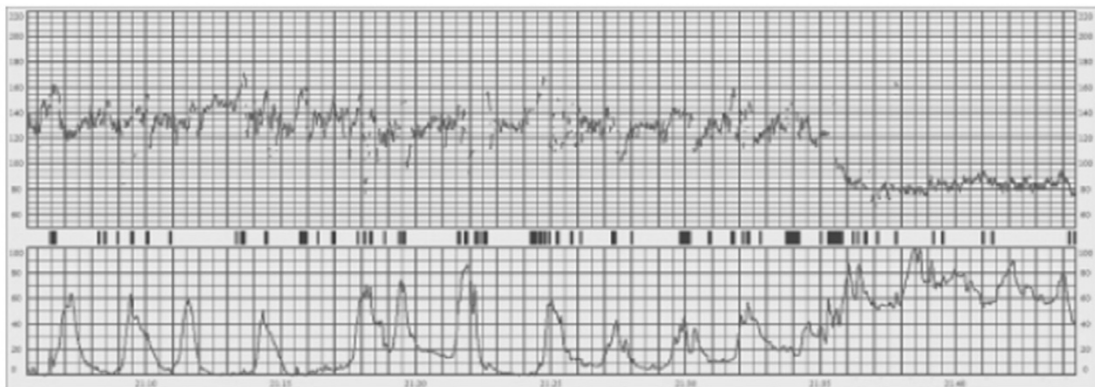
La cardiotocografia è una delle tecniche di monitoraggio non invasive più utilizzate, di fatti è una procedura che può essere impiegata sia durante la gravidanza ma anche durante il travaglio, con il fine di monitorare lo stato di buona salute del feto. Lo scopo principale è quello di avere una registrazione dell'attività cardiaca fetale e dell'attività uterine materna, con particolare riferimento alle contrazioni uterine (CU) e alla durata di queste ultime <sup>[16]</sup>.

### 3.1 - Funzionamento del macchinario ed impiego per analisi antepartum ed intrapartum

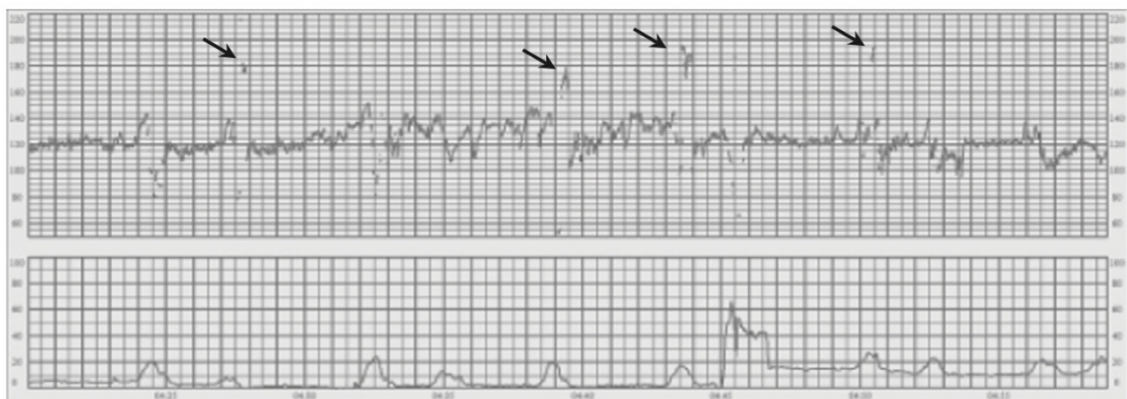
Lo strumento in sé utilizza due trasduttori Doppler esterni <sup>[17]</sup>, il primo, un trasduttore ad ultrasuoni, viene posto sull'addome della madre in base anche alla posizione assunta dal feto col fine di monitorare il battito cardiaco fetale (BCF), mentre l'altro, un trasduttore di pressione <sup>[18]</sup>, viene posizionato sulla parte inferiore dell'utero in modo da poterne rilevare l'attività contrattile.

Viene impiegato un raggio con una frequenza che supera la soglia dell'udibile, di fatti quando un'emissione ultrasonora passa da un mezzo ad un altro una parte dell'energia viene riflessa mentre la restante porzione viene rifratta. Nel momento in cui l'onda riflessa viene registrata dopo essere entrata in contatto con un oggetto in movimento, si può osservare una variazione di frequenza nell'onda di ritorno, e a partire da ciò si può modulare il segnale, in quanto direttamente influenzato dal BCF, per poter calcolare la frequenza cardiaca fetale <sup>[19]</sup>.

In questo modo il macchinario è in grado di registrare contemporaneamente due tracciati diversi, visualizzabili a schermo o su carta millimetrata, dove la registrazione superiore va a rappresentare il BCF, mentre quella inferiore le CU <sup>[16]</sup>. Questo processo permette di ottenere un'approssimazione di quelli che sono gli effettivi intervalli della frequenza cardiaca fetale, nonostante il monitoraggio eseguito in questo modo sia più soggetto a perdite di segnale a causa della possibile rilevazione involontaria dell'attività cardiaca materna (Figura 8) e di artefatti come il doppio conteggio o il dimezzamento del segnale in ingresso (Figura 9).



**Figura 8.** Monitoraggio della frequenza cardiaca materna in 9 minuti di tracciato. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale con velocità di uscita a 1 cm/min <sup>[17]</sup>.



**Figura 9.** Doppio conteggio della frequenza cardiaca fetale durante una decelerazione (freccie). Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale con velocità di uscita a 1 cm/min <sup>[17]</sup>.

Tuttavia, esiste anche una variante di questa tecnica, che prevede l'impiego di un elettrodo monouso da posizionare sul cranio del feto, nel momento in cui si abbia però avuta la conferma che le membrane si siano rotte e che la gestante non sia positiva ad infezioni genitali come herpes, epatiti od HIV <sup>[17]</sup>.

L'impiego del monitoraggio interno permette di avere un'analisi più dettagliata riguardante il BCF perché è possibile valutare, in questo modo, gli intervalli con cui si succedono le onde R all'interno del complesso QRS dell'elettrocardiogramma fetale, ovvero il lasso di tempo che intercorre tra le depolarizzazioni del ventricolo sinistro.



### 3.2 - Interpretazione del tracciato cardiocografico

L'analisi di un tracciato cardiocografico prevede la valutazione di diversi parametri, che sono la linea di base, la variabilità, le accelerazioni, le decelerazioni, due tipologie di pattern, sinusoidale e pseudo-sinusoidale, e le contrazioni.

- **Linea di base**

La linea di base si identifica come il livello medio, che presenta il tratto con meno oscillazioni e più orizzontale della frequenza cardiaca fetale e viene valutata in periodi temporali della durata di dieci minuti. Tuttavia, il valore della linea di base può anche variare tra un intervallo di valutazione ed il successivo. In base ai battiti per minuto (bpm) che vengono monitorati è possibile identificare tre scenari, ovvero, linea di base normale, tachicardia e bradicardia.

- **Linea di base normale**

Il valore registrato oscilla tra i 110 bpm ed i 160 bpm.

Il livello della linea di base, però, tende ad abbassarsi col progredire della gravidanza, di fatti i feti post-termine possono presentare valori che si avvicinano al limite inferiore della frequenza cardiaca identificata come standard, mentre i feti pretermine tendono ad avvicinarsi al limite superiore.

- **Tachicardia**

Si definisce tachicardia una situazione in cui il valore monitorato risulta superiore ai 160 bpm per più di dieci minuti.

- **Bradycardia**

Viene identificata come bradicardia la condizione che risulta dopo una misurazione, sempre di dieci minuti, in cui la frequenza cardiaca

è inferiore a 110 bpm, anche se possono presentarsi casi di feti post-termine con valori compresi tra 100 bpm e 110 bpm.

- **Variabilità**

Si riferisce alle oscillazioni della frequenza cardiaca fetale, andandola a identificare come l'ampiezza media tra il picco più alto ed il picco più basso all'interno del tracciato in un intervallo di un minuto.

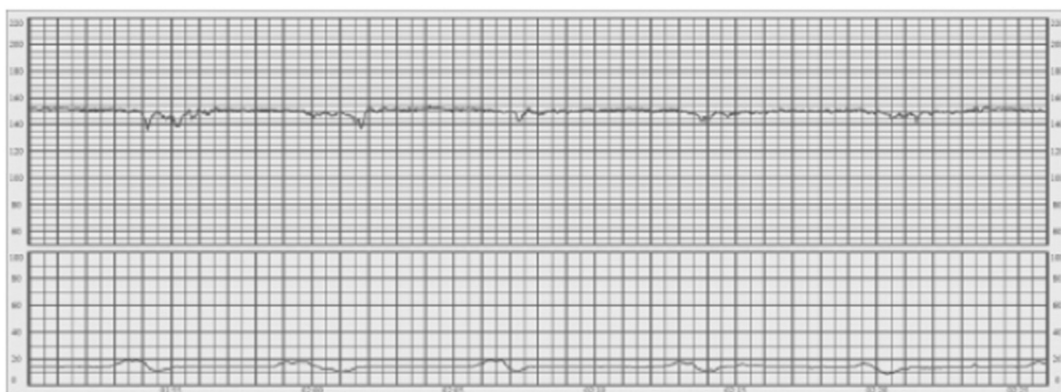
Anche per quanto riguarda la variabilità esistono diverse situazioni che rientrano in questa categoria, con particolare riferimento alla variabilità normale, ridotta ed aumentata.

- **Variabilità normale**

Nel caso in cui la variabilità venga definita normale significa che il segnale registrato presenta un'ampiezza compresa tra i 5 bpm ed i 25 bpm.

- **Variabilità ridotta**

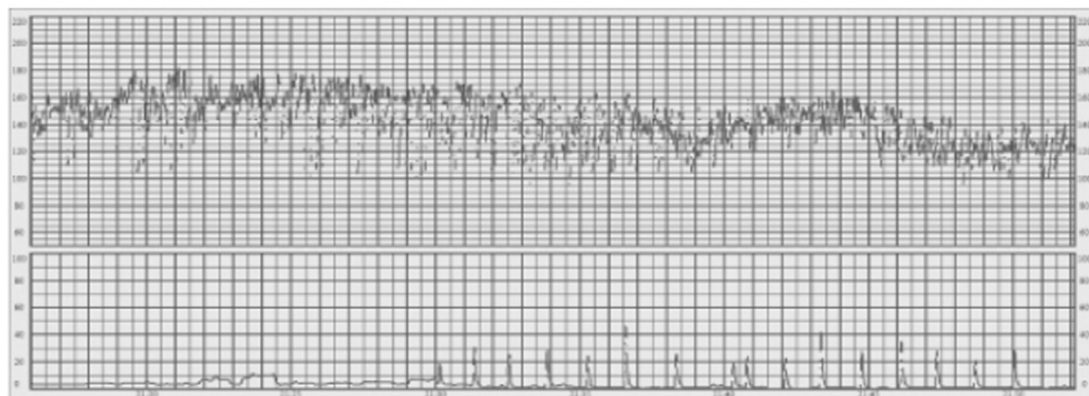
È identificabile come ridotta una variabilità che non supera mai i 5 bpm per un periodo di tempo superiore ai cinquanta minuti se valutata rispetto alla linea di base, oppure per più di tre minuti se si sta anche riscontrando un fenomeno di decelerazione (Figura 10).



**Figura 10.** Variabilità ridotta. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale con velocità di uscita a 1 cm/min <sup>[17]</sup>.

- **Variabilità aumentata**

Viene definita anche come modello saltatorio e si presenta come un'ampiezza di banda superiore a 25 bpm per più di trenta minuti (Figura 11).



**Figura 11.** Variabilità aumentata, pattern saltatorio. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale con velocità di uscita a 1 cm/min <sup>[17]</sup>.

- **Accelerazioni**

Sono riconoscibili a causa di un improvviso aumento della frequenza cardiaca fetale, in quanto raggiungono un picco al di sopra della linea di base in meno di trenta secondi, con un'ampiezza di 15 bpm e per una durata minima di quindici secondi ma inferiore ai dieci minuti.

La maggior parte delle accelerazioni va a coincidere con i movimenti del feto, il che corrisponde ad una buona risposta neurologica.

Prima delle 32 settimane di gestazione l'ampiezza e la frequenza delle accelerazioni può risultare ridotta, ad esempio con un'ampiezza di 10 bpm della durata di dieci secondi.

- **Decelerazioni**

Le decelerazioni vengono definite come una diminuzione della frequenza cardiaca fetale con una caduta di 15 bpm per almeno quindici secondi.

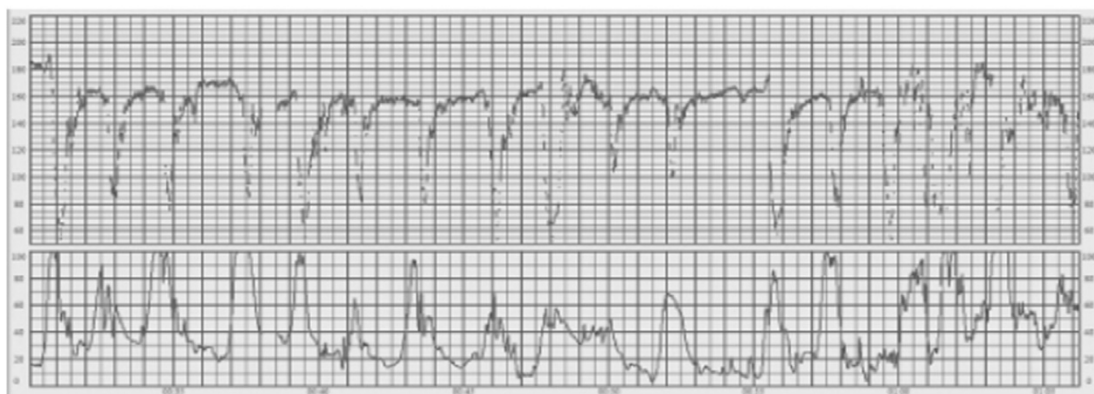
Anche in questa sezione è possibile trovare delle differenziazioni, si identificano difatti decelerazioni precoci, variabili, tardive e prolungate.

- **Decelerazioni precoci**

Sono rappresentate da una ridotta profondità, breve durata, con una variabilità normale entro la decelerazione ed in concomitanza delle contrazioni uterine.

- **Decelerazioni variabili**

Caratterizzate da una forma a V, presentano un calo rapido, infatti tra l'esordio della decelerazione ed il minimo trascorrono meno di trenta secondi, sono seguite da un recupero rapido verso la linea di base, buona variabilità entro la decelerazione, e differenti dimensioni, forma e rapporto con le CU (Figura 12).

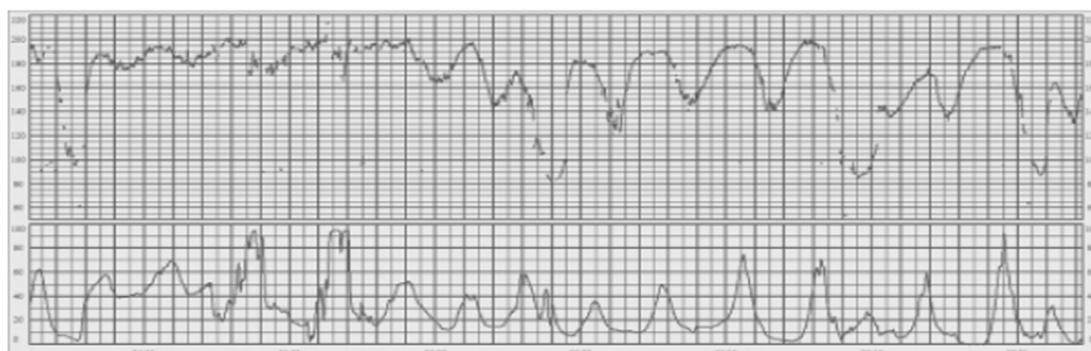


**Figura 12.** Decelerazione variabile. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale con velocità di uscita a 1 cm/min <sup>[17]</sup>.

- **Decelerazioni tardive**

Sono riconoscibili da una forma ad U, si manifestano con un inizio graduale, seguito da un ritorno lento alla linea di base e da una ridotta variabilità compresa nella decelerazione. L'inizio ed il ritorno progressivo verso la linea di base vengono definiti come un intervallo di tempo superiore a trenta secondi tra il momento in cui si verifica il principio o la fine della decelerazione ed il suo opposto. Quando le contrazioni sono monitorate in maniera opportuna le decelerazioni tardive si manifestano con un ritardo di venti secondi rispetto all'inizio della contrazione, il punto più basso si nota dopo

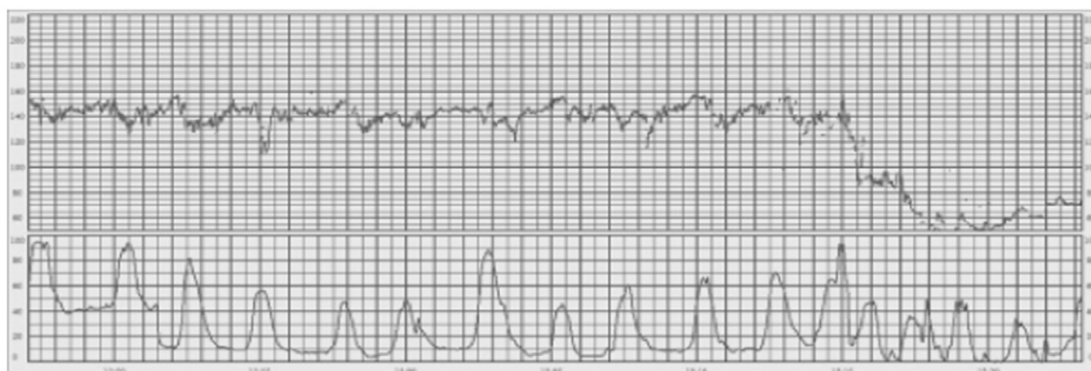
il culmine, ed il ritorno verso la linea di base avviene dopo il termine della contrazione (Figura 13).



**Figura 13.** Decelerazione tardiva nella seconda metà del tracciato. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale con velocità di uscita a 1 cm/min <sup>[17]</sup>.

- **Decelerazioni prolungate**

Hanno una durata superiore a tre minuti, tuttavia in alcuni casi possono arrivare anche oltre i cinque minuti (Figura 14).



**Figura 14.** Decelerazione prolungata. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale con velocità di uscita a 1 cm/min <sup>[17]</sup>.

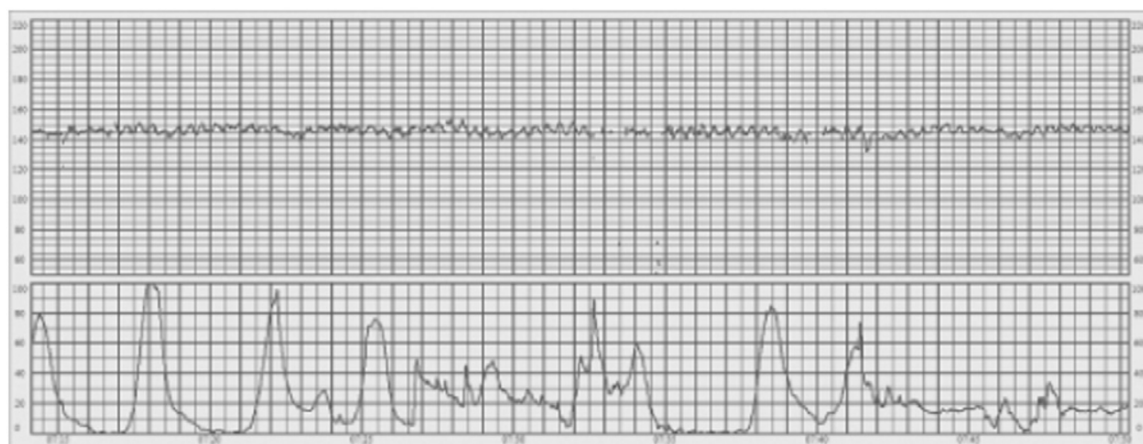
- **Pattern sinusoidale**

Si manifesta come un'onda regolare, liscia ed ondulata, simile a quella di una funzione seno, con un'ampiezza compresa tra i 5 bpm ed i 15 bpm e una frequenza che oscilla tra i tre ed i cinque cicli al minuto. Questo

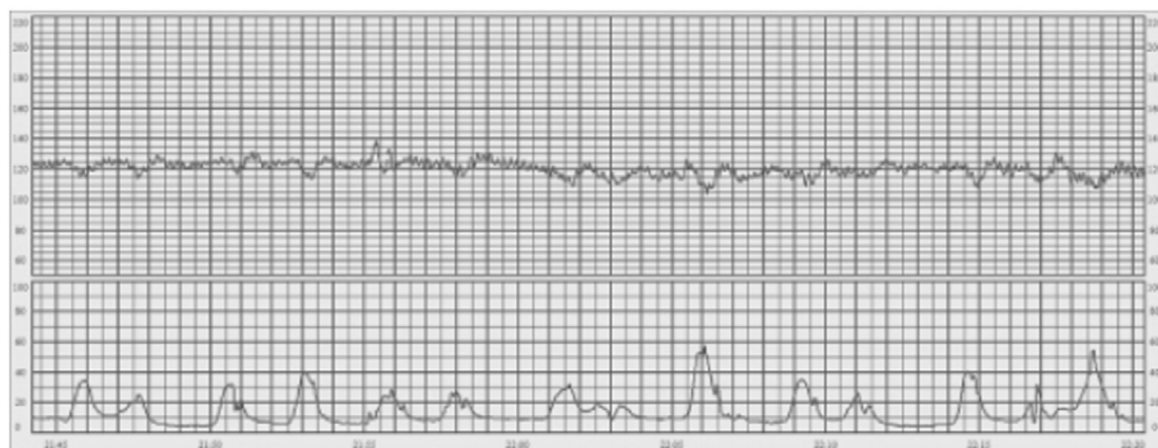
andamento dura per più di trenta minuti e si verifica in assenza di accelerazioni (Figura 15).

- **Pattern pseudo-sinusoidale**

L'andamento del tracciato in questo caso assomiglia a quello del pattern sinusoidale, tuttavia il profilo appare più seghettato e non troppo ondulato. La durata normalmente non eccede i trenta minuti e sia prima che dopo sono presenti sequenze regolari (Figura 16).



**Figura 15.** Pattern sinusoidale. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale con velocità di uscita a 1 cm/min <sup>[17]</sup>.



**Figura 16.** Pattern pseudo-sinusoidale. Monitoraggio della frequenza cardiaca fetale con velocità di uscita a 1 cm/min <sup>[17]</sup>.

- **Contrazioni**

Si manifestano con un incremento dell'attività uterina dalla forma simile a quella di una campana, seguite da un decremento approssimativamente simmetrico, con una durata totale compresa tra i quarantacinque secondi ed i due minuti. Si può incorrere in una situazione particolare anche durante il susseguirsi delle contrazioni, ovvero si può parlare di tachisistolia.

- **Tachisistolia**

Eccessiva frequenza delle contrazioni, definita come il manifestarsi di oltre cinque contrazioni in dieci minuti, valutate in due intervalli successivi da dieci minuti ciascuno, oppure come media complessiva di un periodo di tempo pari a trenta minuti.

### **3.3 - Limiti della cardiotocografia**

La tecnica del monitoraggio cardiotocografico presenta una serie di limitazioni non indifferenti. È stato dimostrato che l'analisi cardiotocografica intra-osservatoria ed inter-osservatoria è soggetta a dissensi, soprattutto in riferimento alla valutazione e alla classificazione di decelerazioni, di variabilità e di tracciati potenzialmente sospetti o patologici, tutto questo indipendentemente dal fatto che vengano impiegate delle linee guida standardizzate ed ampiamente accolte.

L'interpretazione soggettiva è stata mostrata anche in riferimento a verifiche retrospettive, in cui diversi tracciati sono stati rivalutati con un'accezione più negativa, anche in relazione ad uno sfavorevole esito neonatale.

Molti studi hanno avuto come scopo quello di predire, in base ad un tracciato sospetto o patologico, un possibile stato di ipossia o di acidosi, però la valutazione di un'analisi cardiotocografica eseguita prendendo come riferimento modelli di interpretazione diversi, impiegando differenti intervalli tra l'anomalia riscontrata sul tracciato e la nascita e criteri discrepanti per valutare l'esito negativo della gravidanza, non hanno fatto altro che dare origine a pareri contrastanti.

Indipendentemente dai risultati ottenuti si è arrivati alla conclusione che uno stato di acidosi metabolica non viene riscontrato dopo un tracciato normale, e al

contrario, non è possibile predire con precisione l'insorgenza di questa patologia se in presenza di un tracciato sospetto o patologico.

Nonostante poi esista una stretta correlazione tra pattern di frequenza cardiaca fetale e stati di acidosi o ipossia, la capacità di questi ultimi di individuare neonati affetti o meno da una di queste due condizioni resta limitata, a causa di ciò tali modelli possono soltanto essere classificati come indicatori caratterizzati da un'elevata sensibilità ma poco specifici e dotati di un ridotto valore predittivo di positività.

L'impiego dell'analisi cardiotocografica in continuo è stata anche associabile ad un aumento del 63,0% dei parti cesarei ed un incremento del 15,0% dei parti naturali operativi, che tuttavia non si sono dimostrati direttamente correlati alla diminuzione di un'altra patologia, ovvero la paralisi cerebrale.

Bisogna anche tenere conto del fatto che la funzione del monitoraggio fetale intra-parto è quella di individuare quei segnali che precedono lo stato di acidosi, in modo da scongiurare il danno fetale. Tuttavia, l'elevata soggettività nell'interpretazione dei tracciati, ed il fatto che l'ipossia possa non giungere alla soglia dell'acidosi metabolica e del danno per il feto, sono forse fattori che vanno a contribuire alle limitazioni già riscontrate <sup>[17]</sup>.



## Capitolo 4 Database

Per la costruzione del database sono stati utilizzati i dati contenuti nel “CTU-CHB intra-partum CTG database” presenti sul sito Physionet, forniti dalla Czech Technical University di Praga e dall’Ospedale Universitario di Brno.

Physionet, noto anche come “Risorsa per la ricerca di segnali fisiologici complessi”, è una piattaforma istituita nel 1999 grazie alla collaborazione di diverse figure, tra cui ricercatori biomedici, clinici, matematici, fisici, informatici ed educatori riuniti presso il Centro Medico Beth Israel di Boston, la Scuola di Medicina di Harvard ed il MIT. L’obiettivo originale, ed ancora presente, è quello di poter condurre ricerche e raccogliere in campo biomedico, in parte garantendo accesso gratuito ad un vasto repertorio di dati clinici e fisiologici, ma anche software open-source ad essi collegati.

All’interno di questo file sono presenti 552 registrazioni cardiocografiche, selezionate tra 9164 registrazioni effettuate tra il 2010 ed il 2012.

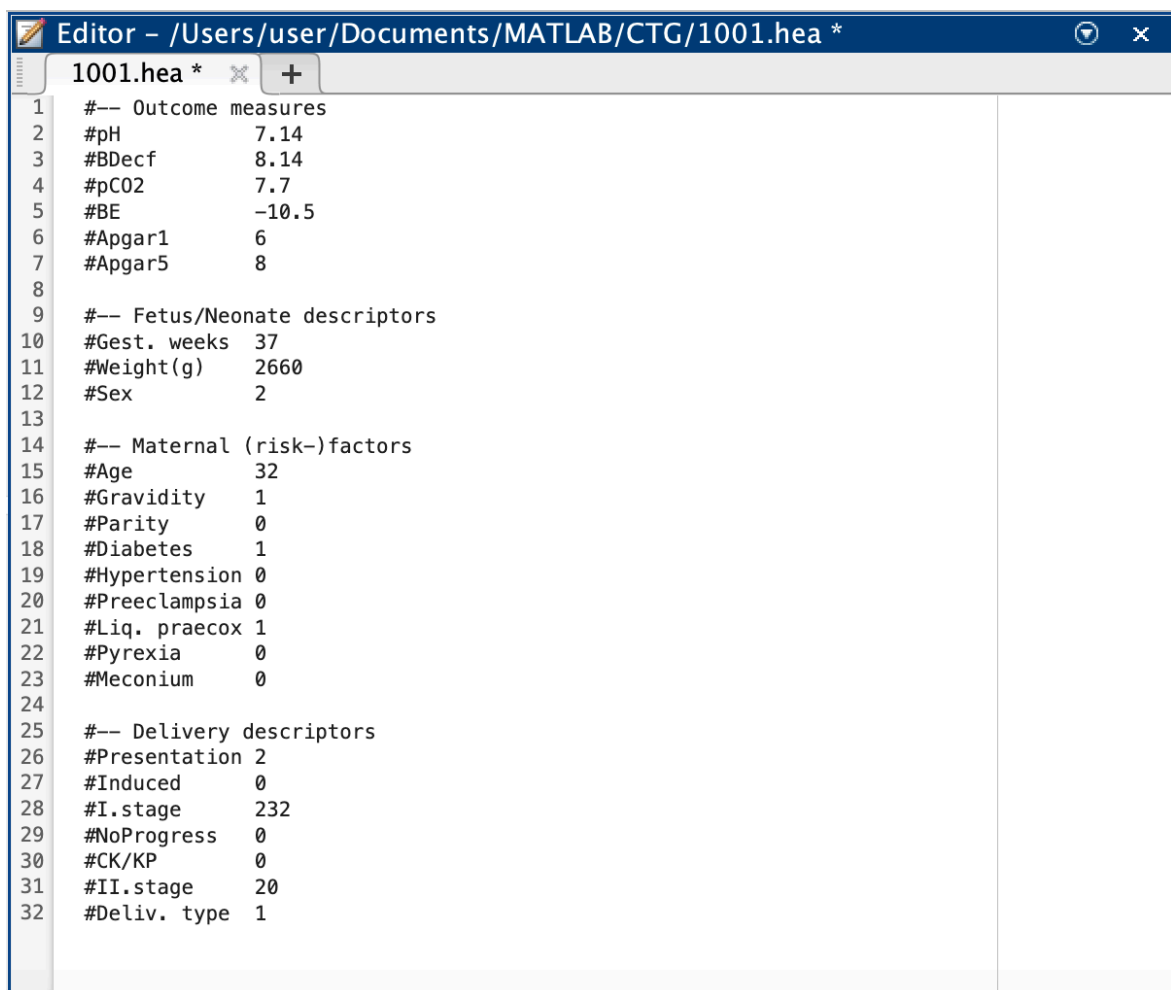
Ogni tracciato cardiocografico inizia non prima di 90 minuti dal parto effettivo e dura al massimo 90 minuti, ogni registrazione contiene due segnali, uno per il BCF ed uno per le CU, ciascuno campionato ad una frequenza di 4 Hz.

L’obiettivo principale era quello di creare un insieme di dati il più omogeneo possibile, motivo per cui, durante il processo di selezione dei dati, sono state scelte solo quelle registrazioni in grado di rispettare una serie di criteri:

- Gravidanze singola.
- Periodo di gestazione superiore a 36 settimane.
- Nessun difetto di sviluppo noto a priori.
- Qualità del segnale del BCF superiore al 50% in ciascuno dei tre intervalli di misurazione.
- Disponibilità ad analizzare i parametri biochimici di un campione di sangue dell’arteria ombelicale.
- Maggioranza di parti naturali, infatti sono stati selezionati solo 46 casi di parti cesarei <sup>[20]</sup>.

## 4.1 – Progettazione del database

Nei file impiegati per la costruzione del database è possibile identificare quattro macrocategorie, ovvero, Indicatori di esito, Descrittori feto/neonato, Fattori di rischio materni e Descrittori del parto, all'interno delle quali sono stati raccolti dati concernenti sia la madre che il neonato (Figura 17).



```
1  #-- Outcome measures
2  #pH          7.14
3  #BDecf      8.14
4  #pCO2       7.7
5  #BE         -10.5
6  #Apgar1     6
7  #Apgar5     8
8
9  #-- Fetus/Neonate descriptors
10 #Gest. weeks 37
11 #Weight(g)  2660
12 #Sex        2
13
14 #-- Maternal (risk-)factors
15 #Age        32
16 #Gravidity  1
17 #Parity     0
18 #Diabetes   1
19 #Hypertension 0
20 #Preeclampsia 0
21 #Liq. praecox 1
22 #Pyrexia   0
23 #Meconium  0
24
25 #-- Delivery descriptors
26 #Presentation 2
27 #Induced      0
28 #I.stage     232
29 #NoProgress   0
30 #CK/KP       0
31 #II.stage    20
32 #Deliv. type 1
```

**Figura 17.** Schermata dati contenuti all'interno del “CTU-CHB intra-partum CTG database”.

Nella sezione “Indicatori di esito” è possibile osservare come siano stati inseriti i principali dati fisiologici riguardanti il neonato:

- **pH**: viene analizzato il pH dell'arteria ombelicale per poter identificare eventuali casi di ipossia respiratoria <sup>[22]</sup> o di acidosi metabolica <sup>[23]</sup>.
- **BDecf**: permette di studiare il deficit di basi nel fluido extracellulare, andando a fornire una misura più attendibile rispetto al BE.
- **pCO<sub>2</sub>**: misurazione del valore della pressione parziale di anidride carbonica.
- **BE**: viene accompagnato all'analisi del pH per valutare l'eccesso di basi nel sangue, nonostante possa essere causa di un falso positivo, un valore negativo può essere indicatore di acidosi metabolica.
- **Apgar**: l'indice di Apgar indica un test che viene effettuato entro pochi minuti dal parto, in questo caso si fa riferimento a due istanti di tempo ben definiti
  - **Apgar1**: ad 1 minuto dalla nascita, ha lo scopo di valutare la condizione fisica del neonato.
  - **Apgar5**: 5 minuti dopo il parto, fornisce indicazioni sull'adattamento alla vita extra-uterina.

All'interno di "Descrittori feto/neonato" sono stati inclusi i dati generali riguardanti il neonato come **Settimane di gestazione**, **Peso**, espresso in grammi, e **Sesso**, codificato andando ad indicare il sesso maschile con 1 e quello femminile con 2.

Nei "Fattori di rischio materni" sono annotate informazioni sia di carattere generale, ovvero **Età**, **Gravidanza**, con cui si indica il numero di gravidanze portate a termine, e **Parità**, che si riferisce al numero di volte che la donna ha partorito, ma anche in relazione ad eventuali condizioni patologiche:

- **Diabete**
- **Ipertensione**
- **Preeclampsia**
- **Liquor prematuro**: si riferisce all'eventuale presenza di liquido amniotico antecedente al parto, sintomatico di una possibile rottura delle membrane.
- **Pyrexia**: febbre, superiore a 37,5°.

- **Meconio:** indica la possibile individuazione di meconio nel liquido amniotico.

Le condizioni patologiche riportate in questo elenco vengono indicate come presenti o assenti, semplicemente andando ad utilizzare il valore 1 per dare esito positivo ed il valore 0 negativo.

Nei “Descrittori del parto” infine, ci si concentra su

- **Presentazione:** indica il tipo di presentazione del feto durante il parto, questo valore viene distinto impiegando tre valori, 1 si riferisce ad una presentazione cefalica, 2 podalica e 3 di spalle (in posizione trasversale).
- **Indotto:** annotazione che ha il fine di indicare se il parto sia stato indotto (1) oppure no (0).
- **I. stadio:** si riferisce al tempo trascorso dalla madre nel primo stadio del travaglio, ovvero durante il periodo della dilatazione.
- **Progressi:** indica eventuali progressi durante il travaglio (1) oppure nessun progresso (0).
- **II. stadio:** valuta la durata della seconda fase del travaglio, cioè la fase di espulsione.
- **Tipo di parto:** rappresenta il tipo di parto, che sia stato naturale (1) oppure con taglio cesareo (2).

Tutti questi dati sono stati raccolti all’interno di un file Excel, generato in MATLAB (Figure 18a e 18b).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	RecordID	pH	BDecf	pCO2	BE	Apgar1	Apgar5	GestationalWeeks	Weight_grams	Sex
2	1001	7,14	8,14	7,7	-10,5	6	8	37	2660	2
3	1002	7	7,92	12	-12	8	8	41	2900	2
4	1003	7,2	3,03	8,3	-5,6	7	9	40	3770	1
5	1004	7,3	5,19	5,5	-6,4	8	9	41	3370	1
6	1005	7,3	4,52	5,7	-5,8	9	10	41	3550	2
7	1006	7,23	1,29	8,2	-3,8	8	9	38	3500	2
8	1007	7,16	4,35	8,8	-6,8	9	10	41	3220	2
9	1008	7,36	3,88	4,9	-4,6	8	9	39	3360	1
10	1009	7,18	7,6	7	-9,6	8	9	39	2700	2
11	1010	7,35	5,2	4,7	-5,9	8	9	38	2670	1
12	1011	7,37	1,73	5,3	-2,6	8	9	38	2400	1
13	1012	7,36	0,82	5,7	-1,5	9	10	41	3150	1
14	1013	7,22	5,3	7	-7,3	5	9	40	3710	2
15	1014	7,14	9,75	7	-11,7	9	9	42	3610	2
16	1015	7,2	5,15	7,5	-7,3	9	9	41	3810	1
17	1016	7,32	4,73	5,3	-5,9	9	10	40	2930	2
18	1017	7	11,1	10,1	-15	6	7	41	3550	2
19	1018	7,09	9,58	8,3	-12,1	8	8	39	3200	2
20	1019	7,15	6,4	8,2	-8,8	9	9	41	3040	2
21	1020	7,37	3,29	4,9	-3,7	8	8	41	3500	2
22	1021	7,21	2,1	8,4	-4,6	5	8	37	2570	2
23	1022	7,28	1,53	7	-3	10	10	39	3580	1
24	1023	7,3	3,19	6,1	-4,5	9	10	41	3250	2
25	1024	7,43	0,91	4,6	-1,3	9	10	40	3310	1
26	1025	7,34	3,56	5,3	-4,4	9	9	41	3600	1
27	1026	7,27	5,61	5,9	-7	5	7	37	3720	1
28	1027	7,33	3,08	5,6	-4,3	9	9	41	3500	2
29	1028	7,25	4,66	6,6	-6	9	9	42	3720	1
30	1029	6,97	19,38	5,8	-21,5	8	8	41	2700	1
31	1030	7,16	8,45	7,1	-10,4	7	8	40	3330	2
32	1031	7,31	1,88	6,3	-3,5	9	9	37	2150	2
33	1032	7,3	5,19	5,5	-6,3	9	9	43	3660	1
34	1033	7,32	0,89	6,4	-2,7	9	9	40	3270	1
35	1034	7,23	2,15	7,9	-4,4	8	9	41	3650	2
36	1035	7,28	5,36	5,8	-6,8	5	8	38	3580	1
37	1036	7,08	8,11	9,3	-11,2	8	9	40	3310	2
38	1037	7,14	9,75	7	-11,9	5	6	41	3650	2
39	1038	7,33	2,72	5,7	-4	10	10	39	2740	1

**Figura 18a.** Estratto dei dati contenuti nel database ed organizzati in Excel, di “Indicatori di esito” e “Descrittori feto/neonato” per i file da 1001 a 1038.

Age	Gravidity	Parity	Diabetes	Hypertension	Preeclampsia	Liq_praecox	Pyrexia	Meconium	Presentation	Induced	I_stage	NoProgress	CK_KP	II_stage	Deliv_type
32	1	0	1	0	0	1	0	0	2	0	232	0	0	20	1
23	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	220	0	0	20	1
31	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	215	0	0	15	1
36	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	55	0	0	10	1
28	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	114	0	0	15	1
25	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	220	0	0	10	1
28	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	185	0	0	5	1
26	3	0	0	0	0	1	0	0	1	1	235	0	0	10	1
23	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	212	0	0	25	1
28	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	105	0	0	10	1
31	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	120	0	0	5	1
31	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	98	0	0	10	1
22	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	255	1	0	15	1
25	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	155	1	0	20	1
35	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	480	0	0	20	1
31	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	235	0	0	10	1
28	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	280	0	0	30	1
46	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	185	0	0	5	1
24	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	75	0	0	10	1
29	8	2	0	0	0	1	0	1	1	0	60	0	0	10	1
28	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	179	0	0	10	1
34	3	1	1	0	0	0	0	0	1	1	10	0	0	5	1
33	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	145	0	0	15	1
33	3	1	0	0	0	0	0	0	1	1	85	0	0	5	1
26	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	162	0	0	20	1
23	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	390	0	0	15	1
34	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	105	0	0	15	1
32	2	0	0	0	0	0	0	1	1	1	190	0	0	30	1
33	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	473	0	0	10	1
25	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	425	0	0	10	1
29	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	70	0	0	5	1
20	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	300	0	0	30	1
31	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	117	0	1	5	1
28	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	230	0	0	20	1
30	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	124	0	0	10	1
29	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	175	0	0	10	1
29	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	375	0	0	15	1
24	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0	15	0	0	10	1

**Figura 18b.** Estratto dei dati contenuti nel database ed organizzati in Excel, di “Fattori di rischio materni” e “Descrittori del parto” per i file da 1001 a 1038.

Un altro tipo di informazione, che suscita particolare interesse, riguarda le annotazioni associate a ciascun file .hea, che si compongono di due elementi, uno identificato come “Perdita di dati” ed uno come “Annotazioni”.

All’interno di questo file sono stati infatti inseriti dati importanti in merito all’inizio e al termine di specifici eventi verificatisi durante la registrazione di entrambi i tracciati. Per il BCF sono stati segnalati episodi di tachicardia, bradicardia, accelerazioni e decelerazioni, mentre per il tocogramma sono state registrate le CU. La variabile indicata come “Perdita di dati” contiene informazioni inerenti alla qualità del BCF, che viene suddiviso in tre segmenti di uguale ampiezza (iniziale, centrale e finale) e la cui percentuale di dati perduti varia da 0% a 100%. Man mano che questo valore aumenta è possibile osservare come la qualità del segnale preso in considerazione si vada a ridurre. La variabile “Annotazioni”, invece, contiene

tutte le registrazioni in merito agli eventi sopra indicati, ovvero, tachicardia, bradicardia, accelerazioni, decelerazioni, che a loro volta sono state suddivise in precoci, tardive, variabili e prolungate, e CU<sup>[21]</sup>.

## **Conclusion**

È possibile avvalersi di diversi metodi per valutare le condizioni fetali, che sia attraverso pratiche non invasive oppure invasive. Lo scopo principale di una diagnosi prenatale consiste nell'identificare soggetti a rischio. L'individuazione tempestiva di neonati a rischio elevato riveste un'importanza cruciale nel minimizzare i casi di morbidità e di mortalità neonatale.

La cardiocografia costituisce il principale strumento clinico impiegato durante la gestazione ed il travaglio, con il fine di confermare lo stato di buona salute del feto. L'analisi del tracciato cardiocografico si basa sull'individuazione di alcuni parametri fondamentali.

L'interpretazione del tracciato CTG in continuo dovrebbe essere impiegata in tutte le situazioni per cui si sospetti un caso di ipossia respiratoria o di acidosi metabolica, tuttavia la principale limitazione della CTG risiede nell'elevata soggettività interpretativa, fortemente influenzata dall'opinione e dall'esperienza dei clinici coinvolti.

Per questo motivo l'organizzazione di dati contenuti all'interno di un database riveste un'importanza fondamentale in diversi contesti, e per vari motivi:

- **Accessibilità dei dati**  
Una raccolta di dati, a partire da un database, organizzata consente un accesso rapido ed efficiente alle informazioni. In questo modo chiunque può recuperare più velocemente dati pertinenti quando necessario, facilitando diagnosi, ricerca ed analisi.
  
- **Integrità dei dati**  
Un'organizzazione accurata dei dati riduce il rischio di errore e garantisce l'integrità dell'informazione. I dati strutturati in maniera opportuna ed annotati correttamente consentono una migliore comprensione ed interpretazione dei risultati, riducendo in questo modo la possibilità di fraintendimenti o di interpretazioni errate.



- **Analisi approfondite**  
Con dati organizzati in categorie pertinenti è possibile condurre un'analisi approfondita e dettagliata. La presenza di indicatori di esito, fattori di rischio materni e descrittori del parto permette, assieme a tutti gli eventi connessi al battito cardiaco fetale e alle contrazioni uterine, di esaminare correlazioni, identificare modelli e comprendere meglio le dinamiche della gestazione e del parto.
  
- **Standardizzazione e confronto**  
Un'organizzazione opportuna dei dati contenuti in un database permette anche la standardizzazione di questi ultimi, facilitando il confronto tra diversi casi. Questo può dare la possibilità di identificare tendenze e valutare l'efficacia delle procedure mediche, nonché confrontare i risultati con altri database e studi condotti in contesti diversi.
  
- **Sviluppo e ricerca**  
L'organizzazione opportuna di dati contenuti in un database può fornire una base solida per la ricerca, di modo che questi possano essere impiegati per generare ipotesi e progettare studi clinici.

In conclusione, l'utilizzo di un gruppo di dati raccolti da un database, ed organizzato come descritto, non solo migliora la gestione delle informazioni cliniche, ma anche la qualità delle diagnosi, la ricerca ed il progresso nell'impiego della cardiocografia.

## **Bibliografia**

- [1] G. Ambrosi, P. Castano, R. F. Donato, Anatomia dell'uomo, Edi. Ermes, 2006.
- [2] L. Coco, S. Abruzzo, V. Rapisarda, V. Santonocito, T. Tomaselli, G. Zarbo. La gravidanza a rischio: diagnosi precoce e terapia, Giorn. It. Ost. Gin., Vol. XXXII n. 4;(2010):217-224.
- [3] Eng Kien Tan, Eng Loy Tan, Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 27;(2013):791–802.
- [4] Christina C. Hill, MD, Jennifer Pickinpaugh, DO. Physiologic Changes in Pregnancy, Surg Clin N Am 88;(2008):391–401.
- [5] Andrew Carlin, Zarko Alfirevic MD, MRCOG. Physiological changes of pregnancy and monitoring, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Vol. 22, No. 5;(2008):801–823.
- [6] Jamil M. Kazma, John van den Anker, Karel Allegaert, Andre' Dallmann, Homa K. Ahmadzia. Anatomical and physiological alterations of pregnancy, Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 47;(2020):271–285.
- [7] Priya Soma-Pillay, Catherine Nelson-Piercy, Heli Tolppanen, Alexandre Mebazaa. Physiological changes in pregnancy, CARDIOVASCULAR JOURNAL OF AFRICA, Volume 27, No 2;(2016):89-94.
- [8] Luigi Filippo Orsini, Silvia Sansavini, Rosita Fratto, Maura Bolletta. Gravidanza oltre i 40 anni: rischi materni, Riv. It. Ost. Gin. Num. 19;(2008):862-864.
- [9] Annunziata Lapolla, Maria Grazia Dalfrà. L'obesità in gravidanza. DPT Medicina-Università di Padova;(2016-2017):179-185.
- [10] Annunziata Lapolla, Maria Grazia Dalfrà, Domenico Fedele. Obesità e gravidanza: un problema emergente? Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Padova, Vol. 18, n. 3;(2006):155-162.

- [11] Dario Manfellotto, Natalia Lazzarin. L'ipertensione in gravidanza, AFaR-Centro Fisiopatologia Clinica "Sergio Vulterini" - Dipartimento Discipline Mediche Ospedale Fatebenefratelli-Isola Tiberina – Roma, VOL 5;(2007):171-177.
- [12] F. Genovese, E.V.I. Risoletti, C. Rubino, A. Carbonaro, V. Leanza, C. Cimino, N. Proto, G. Zarbo. Studio epidemiologico sulla toxoplasmosi in gravidanza: benefici dello screening. *Giorn. It. Ost. Gin.*, Vol. XXXIII n. 5;(2011):259-263.
- [13] R. Thaller, F. Tammaro, H. Pentimalli. Fattori di rischio per la toxoplasmosi in gravidanza in una popolazione del centro Italia. *Le Infezioni in Medicina*, n. 4;(2011):241-247.
- [14] S. Tremolada, S. Delbue, P. Ferrante. Infezioni virali congenite, perinatali e neonatali. *Pediatr Med Chir.* 30;(2008):177-191.
- [15] F. Righi, E. Polidori, E. Valletta. Gravidanza, neogenitorialità e tossicodipendenza I. Le droghe, ma non solo. *Quaderni ACP* 5;(2016):207-210.
- [16] A. Sbrollini, A. Agostinelli, L. Burattini, M. Morettini, F. Di Nardo, S. Fioretti, L. Burattini. CTG Analyzer: a Graphical User Interface for Cardiotocography. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*;(2017):2606-2609.
- [17] D. Ayres-de-Campos, C. Y. Spong, E. Chandrachan. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131;(2015):13-24.
- [18] Z. Alfrevic, GML Gyte, A. Cuthbert, D. Devane. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 2;(2017):1-108.
- [19] A. Bin Queyam, S. Kumar Pahuja, D. Singh. Non-Invasive Feto-Maternal Well-Being Monitoring: A Review of Methods. *Journal of Engineering Science and Technology Review* 10;(2017):177-190.
- [20] <https://physionet.org/content/ctu-uhb-ctgdb/1.0.0/>
- [21] Sofia Romagnoli, Agnese Sbrollini, Luca Burattini, Ilaria Marcantoni, Micaela Morettini, Laura Burattini. Annotation dataset of the cardiotocographic recordings constituting the "CTU-CHB intra-partum CTG database";(2020):2352-3409.

[22] Václav Chudáček, Jirí Spilka, Miroslav Burša, Petr Janku, Lukáš Hruban, Michal Huptych and Lenka lhotská. Open access intrapartum CTG database;(2014):14-16.

[23] Diogo Ayres-de-Campos, Austin Ugwumadu, Philip Banfield, Pauline Lynch, Pina Amin, David Horwell, Antonia Costa, Cristina Santos, João Bernardes, Karl Rosen. A randomised clinical trial of intrapartum fetal monitoring with computer analysis and alerts versus previously available monitoring;(2010):10-71.

## **Ringraziamenti**

Vorrei ringraziare la mia relatrice, la professoressa Laura Burattini, per avermi concesso l'opportunità di approfondire questo argomento che non smette mai di affascinarci, e la mia correlatrice, la dottoressa Agnese Sbröllini, che si è dimostrata sempre disponibile, paziente e pronta a tendermi una mano.

Vorrei ringraziare i miei genitori, per aver creduto in me più di quanto lo abbia fatto io, e che il raggiungimento di questo obiettivo possa ripagare i loro sacrifici.

Vorrei ringraziare i miei amici, uno ad uno, chi è qui con me e chi ha scelto di seguire una nuova strada, per avermi sempre spronato e detto che ce l'avrei fatta, e così è stato.

Vorrei ringraziare tutti coloro che non sono riuscito a menzionare fino ad ora, perché, senza il vostro sostegno non sarei riuscito ad arrivare fino alla fine.

Tutti voi mi avete sempre dato una motivazione per poter terminare questo percorso ricco di sfide.

Grazie.

This is the way.